



Таблица 5.16.
Сравнительное исследование кветиапина, плацебо и галоперидола:
лечение острых психотических состояний

Шкала измерения	Кветиапин/плацебо, единицы улучшения клинического состояния	Кветиапин/галоперидол, единицы улучшения клинического состояния
BPRS	0,7*	0,03**
Общее клиническое состояние	0,7*	-0,15**

* $p < 0,0000002$

** статистическая значимость отсутствует.

денческих фармакологических исследований свидетельствуют, что кветиапин хорошо переносится больными и является эффективным препаратом с атипичным профилем действия [90].

Терапевтическая эффективность

Эффективность и безопасность кветиапина оценивалась в мультицентровом, рандомизированном исследовании с использованием двойного слепого метода и плацебо контроля в параллельных группах. В исследование было включено 109 больных шизофренией [91]. Больные, отнесенные в группу кветиапина, первоначально получали 25 мг препарата 3 раза в день на протяжении 1-2 дней. Затем дозировка наращивалась с использованием комбинаций таблеток в 25, 50, 100 и 200 мг до получения адекватного терапевтического эффекта. Максимальная суточная дозировка составила 750 мг, но дозировки свыше 500 мг не применялись дольше 14 дней. Больные в группе плацебо получали похожие таблетки с тем же режимом приема в течение дня.

Психопатологическая симптоматика оценивалась по шкалам BPRS, SANS и CGI. Оценка проводилась до включения больного в испытание, в конце обязательного начального плацебо периода и затем еженедельно в течение шести недель. Если лечение оканчивалось до 42-го дня, оценка эффективности проводилась по состоянию на момент отмены лечения.

Анализ показателей BPRS свидетельствует, что терапия кветиапином коррелирует с улучшением как продуктивных признаков психотического состояния, так и связанных с ними нарушениями мышления и агрессивностью/подо-

зрительностью. К 21-му дню лечения квитиапин был статистически значимо эффективнее, чем плацебо в нивелировании негативной симптоматики.

Borison, Arvantis и Miller представили в по—стерном докладе результаты двойного слепого исследования с плацебо контролем, с использованием различных фиксированных дозировок квитиапина в сравнении с галоперидолом у больных в состоянии острого рецидива [92]. Квитиапин назначался в суточных дозировках 75, 150, 300, 600 и 750 мг; галоперидол -12 мг/сут. В каждой группе было около пятидесяти больных. Эффективность дозировки квитиапина 75 мг по сравнению с более высокими дозировками была явно недостаточной.

Действие четырех остальных дозировок препарата на динамику состояния больного в соответствии со шкалами BPRS и CGI мы оценили с помощью мета-анализа. Эффективность квитиапина была аналогична действию галоперидола и составила 0,7 единиц улучшения клинического состояния, что значимо выше действия плацебо. По шкале BPRS квитиапин по отношению к галоперидолу был эффективнее только на 0,03 единицы улучшения клинического состояния, а по шкале общего клинического состояния был менее эффективен на 0,15 единиц. Оба последних показателя статистически не значимы. По нашим данным квитиапин обладает четким преимуществом перед плацебо, а сравнение с традиционными нейро-лептиками требует дополнительных исследований. Результаты нашего анализа можно трактовать как предварительные, так как данные многих исследований еще не опубликованы (табл. 5.16).

Зипразидон

Исследования рецепторного связывания

Зипразидон отличается от всех остальных новых атипичных антипсихотических препаратов как по химической структуре, так и по фармакологическим свойствам (см. рис. 5.2). Он обладает таким же высоким сродством к D_2 рецепторам, как и рисперидон. В исследованиях *in vitro* зипразидон проявляет:

- Умеренные свойства антагониста D_2 рецепторов ($pK_i=8,32$).
- Высокую степень сродства к D_3 рецепторам ($pK_i=8,14$).
- В 100 раз меньшее сродство D_1 рецепторам, чем ко всем остальным дофаминовым рецепторам (приблизительно соответствует свойствам рисперидона и галоперидола).

Зипразидон также имеет выраженное сродство к некоторым 5-HT рецепторам, в том числе и свойство мощного антагониста 5-HT_{2A} рецепторов ($pK_i=9,38$) [93]. Зипразидон действует как антагонист 5-HT_{2C} рецепторов, что, видимо, связано со способностью воздействовать на продуктивную симптоматику шизофрении. Он также является антагонистом 5-HT_{2D} рецепторов.

Зипразидон обладает наибольшим коэффициентом сродства 5-HT_{2A}/D₂ рецепторов среди всех клинически проверенных новых антипсихотических препаратов. По отношению к α_1 -адренергическим рецепторам он является антагонистом в два раза более слабым, чем к D_2 рецепторам. Дополнительно он обладает незначительным сродством к гистаминовым H₁ рецепторам ($pK_i=7,33$). *In vitro* зипразидон является умеренным ингибитором обратного захвата норадреналина, серотонина и до некоторой степени дофамина. Это свойство сближает его с антидепрессантами и отличает от рисперидона, который не действует на захват всех трех моноаминов.

Позитрон-эмиссионная томография при замещении зипразидоном радиоизотопа [¹¹C] раклоперида демонстрирует сниженное связывание D_2 рецепторов последним по мере нарастания дозы зипразидона до 60 мг. Однократные

дозы зипразидона в 20-40 мг приводили к связыванию свыше 65% рецепторов, а при 60 мг — максимально, вплоть до 80% [94]. Около 50% D_2 рецепторов оставались связанными спустя 12 часов после однократной дозировки в 40 мг [95].

Степень связывания 5-HT₂ рецепторов зипразидоном определялась при позитрон-эмиссионной томографии по замещению радиоизотопного сетоперона [96]. Концентрация препарата в крови спустя 4 ч и 18 ч после однократного приема составляла от 4 до 125 нг/мл и соответствовала связыванию 50-100% 5-HT₂ рецепторов. Таким образом, представляется, что двукратное назначение зипразидона в течение дня по 20 мг достаточно для поддержания степени связывания 5-HT₂ рецепторов выше уровня 80%.

Фармакокинетика зипразидона допускает достаточно быстрое изменение дозировок с прогнозируемыми следствиями, так как образующиеся метаболиты препарата считаются терапевтически неактивными [97]. По результатам фармакодинамических и фармакокинетических исследований препарата можно сделать вывод, что оптимальным режимом является двукратный прием препарата в сутки.

Терапевтическая эффективность

Оценка действия зипразидона (в дозировках от 40 до 200 мг) проводилась у больных шизофренией и шизоаффективным расстройством. Результаты указывают на превосходство препарата как в клиническом, так и в статистическом смысле над плацебо в терапевтическом действии на продуктивную и негативную симптоматику.

В одном из рандомизированных исследований с применением двойного слепого метода сравнивалось действие зипразидона и плацебо у 76 больных в течение 28 дней (общее число первоначально включенных в исследование больных составило 132 человека) [98].

Согласно показателям по BPRS и шкале CGI отмечалось статистически значимое снижение психотической симптоматики при дозировке 120 мг/сут. Препарат не вызывал видимых проявлений экстрапирамидной симптоматики, ака-тизии либо других двигательных нарушений и

седации. По клиническим и лабораторным показателям значимой разницы в возникновении осложнений между изучаемым препаратом и плацебо не обнаружено. По результатам этого исследования был сделан вывод о том, что двукратный суточный прием зипразидона по 60 мг является эффективным режимом терапии с минимальным риском осложнений.

В другом 6-недельном мультицентровом двойном слепом исследовании с плацебо контролем оценивались эффективность, безопасность и переносимость двух фиксированных дозировок зипразидона у больных шизофренией и шизоаффективным расстройством [99]. После 3-7-дневного периода вымывания с назначением плацебо больные были разделены по принципу случайной выборки на две группы. В первой группе (106 больных) они получали 40 мг зипразидона два раза в день, во второй группе (104) — по 80 мг два раза в день, в контрольной группе (92) — дважды в день плацебо. Испытание проводилось 40 дней. Начиная с 7-го дня в обеих основных группах (80 и 160 мг/сут соответственно) отмечались статистически значимые изменения по сравнению с исходным состоянием согласно BPRS, общей шкалы PANSS, шкалы CGI. Негативная симптоматика у больных в основных группах также значительно отличалась от таковой в группе плацебо (по под-шкале негативной симптоматики PANSS). В ходе этого исследования была также показана эффективность зипразидона по отношению к аффективным симптомам.

Дозировки

Лекарственная терапия должна быть направлена на процесс болезни в целом, а не на отдельные симптомы. Больные с признаками шизофренического снижения могут не менее отчетливо реагировать на лечение, чем больные в остром психотическом состоянии. Однако динамика наиболее типичных психотических симптомов является как бы барометром при оценке эффективности лекарственной терапии. В целом низкие дозировки (например, галоперидол — 2-10 мг/сут) обычно бывают предпочтительными, чаще всего они оказываются

достаточно эффективными и позволяют избежать токсических эффектов. В особенности это важно при проведении долгосрочного лечения, поскольку накопление препарата ведет к развитию поздней дискинезии.

Первые признаки клинического улучшения при назначении антипсихотических препаратов появляются спустя 1-2 недели. Большинство практических врачей предпочитает начинать терапию с низких дозировок и поддерживать их в течение этого периода (галоперидол 4-12 мг/сут, тиоридазин 300-400 мг/сут, рисперидон 2-5 мг/сут). Более частое изменение дозировки возможно при появлении побочной симптоматики. Однако ежедневное изменение дозировки в целях достижения терапевтического эффекта нецелесообразно.

Некоторые врачи для быстрого подавления психотической симптоматики предпочитают высокие стартовые дозировки (до 60 мг галоперидола) с последующим постепенным снижением до уровня, достаточного для поддерживающей терапии. Другие предпочитают начинать с низких дозировок с постепенным их увеличением по мере необходимости. Существенных преимуществ в плане долгосрочных результатов нет ни у одного из этих подходов. При любом из них целью лечения являются купирование обратимых психотических симптомов и постепенная коррекция познавательных функций. Первоначально лекарственный препарат назначается дробно, несколько раз в течение дня. Но на более отдаленных этапах лечения с учетом периода полувыведения этих препаратов (20-24 ч) переходят к назначению однократной дозировки. Наиболее удобным является назначение перед сном, поскольку седативный эффект препарата проявляется почти сразу после его приема.

В большинстве научных исследований не приводятся объективные свидетельства преимущества сверхвысоких дозировок (например, эквивалентных 100—150 мг/сут галоперидола). У некоторых больных выход из болезненного состояния происходит постепенно, и в таких случаях улучшение может быть ошибочно связано с назначением более высокой дозировки препарата, хотя, возможно, в этом не было необ-

ходимости, так как это же улучшение могло произойти и при низких дозировках. В большинстве случаев нет необходимости назначать больным очень высокие дозировки. У некоторых больных, устойчивых к терапии, клиническая реакция появляется при более высоких дозировках, но при этом для предотвращения чрезмерного уровня концентрации препарата в крови и возможного токсического действия необходимо проводить лекарственный мониторинг.

Токсичность

Взаимоотношения между токсическим действием и дозировкой препарата напоминают кривую соотношения терапевтического эффекта и дозировки. Иными словами, при повышении дозировки несколько возрастает частота появления побочных эффектов, но при сверхвысоких дозировках дальнейшего нарастания токсического действия почти не происходит. Частота осложнений у больных, получавших на протяжении нескольких месяцев сверхвысокие дозировки препаратов (например, 1200 мг флуфеназина или 700 мг трифлуоперазина), была такой же, как у больных, получавших стандартные дозировки [100, 101]. Но, несмотря на то, что серьезные осложнения могут и не возникнуть на высоких дозировках, использование таких дозировок не следует приветствовать. Решение о дозировке при длительном или пожизненном назначении лекарства является очень ответственным, так как возникновение поздней дискинезии частично связано с дозировкой препарата. Кратковременное назначение, при необходимости, высоких дозировок не ведет к увеличению риска поздней дискинезии, чего нельзя сказать о продолжительном применении высоких доз. В этом смысле продолжительность назначения препаратов имеет большее значение, чем дозировка.

ВЫБОР АНТИПСИХОТИЧЕСКОГО ПРЕПАРАТА

На чем основывается выбор препарата для конкретного больного, если все типичные нейролептики имеют одинаковую эффективность?

Все соединения этого класса имеют аналогичную структуру, которая и определяет их действие. Поэтому не следует ожидать, что у кого-то из больных проявится некое дифференцированное действие определенного препарата. Следовательно, решающим при выборе препарата является его свойство оказывать побочное действие. Например, тиоридазин в меньшей степени вызывает экстрапирамидные расстройства, а галоперидол не обладает выраженным седативным действием и не влияет на сердечно-сосудистую деятельность. Так, поддержание достаточно высокого уровня социальной активности предполагает назначение препаратов с минимальным седативным эффектом. Появление таких препаратов, как клозапин, рисперидон и оланзапин коренным образом изменило процесс выбора антипсихотического препарата. Эти препараты не только в значительно меньшей степени вызывают неврологические осложнения, но и качественно отличаются по влиянию на психотические симптомы, лучше редуцируя как минимум часть из них.

В психиатрической практике существуют ложные представления о том, что для больных с явлениями ажитации более эффективны препараты с выраженным седативным эффектом (например, хлорпромазин), а для больных с явлениями негативизма — с минимальным седативным эффектом (такие как галоперидол, трифлуоперазин или флуфеназин). Эти представления никогда не находили объективного подтверждения, более того, в одном из ранних исследований антипсихотических препаратов Национального института психического здоровья было продемонстрировано, что такие вторичные признаки, как "апатические" коррелируют с хорошей клинической реакцией на хлорпромазин [102]. Правда, эти данные не были подтверждены в другом исследовании [103]. В свое время было предложено несколько схем выбора того или иного антипсихотического препарата в зависимости от клинических особенностей больного, однако в дальнейших исследованиях не удалось подтвердить валидность этих схем.

Вопрос о том, как реагируют на определенное лекарство больные с различными особенностями клинического состояния, остается

эмпирическим. Несмотря на отсутствие четких дифференцированных показаний, практические врачи постоянно сталкиваются с больными, которые положительно реагируют на одни лекарства и отрицательно — на другие. Часто бывает, что для поддерживающей терапии с успехом используется то же лекарство, что и для купирования острого состояния. Состояние некоторых больных улучшается при назначении определенного препарата в связи с присущими ему отличиями в следующем:

- Процессе всасывания.
- Процессе распределения.
- Особенности накопления в месте действия.
- Особенности фармакодинамики.
- Особенности метаболизма его производных.
- В осложнениях, таких как седация, действующих на когнитивную сферу.

Необходимо отметить, что часто улучшение клинического состояния больного связывают с переходом на другое назначение, тогда как это может быть отсроченная реакция на предыдущий препарат. Слишком частое или слишком быстрое изменение назначений нецелесообразно. Оптимальная дозировка препарата должна подбираться опытным путем, после чего необходимо достаточное время для проявления полного терапевтического эффекта. Однако на определенном этапе (через несколько дней или несколько недель у больных с выраженной психотической симптоматикой; или через несколько недель или несколько месяцев для больных с менее выраженной симптоматикой) требуется пробное назначение другого препарата (желательно другого класса). Мы считаем необходимым подчеркнуть, что эффективность такой тактики не была подтверждена ни одним контролируемым клиническим испытанием.

Стоимость лечения

Мы проанализировали все доступные исследования по сравнению различных антипсихотических препаратов, в которых использовался двойной слепой метод. Полученные данные были использованы для подсчета эквивалентных дневных дозировок и соответственной стоимости препаратов [104]. Правила фармацевти-

ческого рынка обычно предполагают, что трехразовый режим приема дневной дозировки стоит дороже, чем однократный прием той же дозировки. Таким образом, цена определяется скорее числом таблеток, нежели количеством миллиграммов в одной таблетке. Например, стоимость четырех таблеток хлорпромазина по 25 мг почти в три раза дороже, чем одна таблетка в 100 мг.

Следовательно, однократный режим приема суточной дозы значительно экономнее, кроме того сокращает время, затрачиваемое медсестрой на больного и другие больничные издержки. Амбулаторным больным удобно соблюдать однократный прием препарата на ночь. Обычно однократный суточный режим можно соблюдать со стандартными таблетированными формами. Для некоторых препаратов существует форма выпуска таблеток с отсроченным высвобождением лекарственного вещества, но при этом объективных свидетельств преимущества этой, более дорогой, формы выпуска перед другими формами не существует.

Практический врач прежде, чем решать вопрос о режиме приема лекарств, должен знать финансовые возможности больного. Соблюдение больным терапевтического режима зависит также и от экономических причин, и врачу необходимо их учитывать. Стоимость самого лекарства намного ниже, чем расходы, связанные с амбулаторным наблюдением, не говоря уже о социально-экономических потерях при стационарном лечении. Так, последние исследования в области фармакоэкономики показывают, что, несмотря на значительно более высокую стоимость новых антипсихотических препаратов, они позволяют в долгосрочной перспективе сэкономить намного больше, чем разница в стоимости лекарств [105].

КУПИРОВАНИЕ ПСИХОМОТОРНОГО ВОЗБУЖДЕНИЯ

Быстрое купирование острого психомоторного возбуждения, чаще всего ассоциируемого с обострением психотической симптоматики, необходимо для того, чтобы:

- Снизить вероятность насильственных актов со стороны больного.
- Избежать необходимости механической фиксации больного.
- Облегчить диагностические мероприятия.
- Позволить проводить более специализированное лечение.

Причины психомоторных расстройств могут быть разными, но в большинстве случаев лечение начинают немедленно, не дожидаясь точного определения диагноза. Предварительный диагноз чаще всего связан с психотическими состояниями, личностными расстройствами, алкогольной или наркотической интоксикацией или осложнениями абстиненции. В терапевтических и хирургических стационарах наиболее частой причиной возбуждения является алкогольный или наркотический делирий.

Психотические состояния

Предположение о шизофрении или маниакальном состоянии возникает в том случае, когда у больного в состоянии психомоторного возбуждения имеются сведения о психическом заболевании в анамнезе, симптоматика развивается постепенно, сохранена ориентировка, отмечаются галлюцинаторные, бредовые расстройства и дезорганизация мышления.

Интоксикации

Интоксикация кокаином или амфетаминами может стать причиной параноидного психотического эпизода с явлениями возбуждения. Соматические проявления включают расширение зрачков, невнятную речь, атаксию, гиперрефлексию, нистагм, а также следы употребления

наркотиков (постинъекционные "дорожки", эрозии слизистой носа). При возможности проведения обследования регистрируется повышение АД, учащение пульса и повышение температуры (см. разд. "Лечение больных алкоголизмом" гл. 14).

Делирий

К основным проявлениям относятся быстрое развитие симптоматики, дезориентировка, зрительные галлюцинации, нестойкие бредовые идеи. Выраженность симптоматики колеблется. В анамнезе у больного может не быть указаний на психическое расстройство, а есть указания на соматические заболевания.

Стандартная лекарственная терапия

Антипсихотические препараты в комбинации с бензодиазепинами или без них являются средством первого выбора для быстрого купирования острой ажитации.

Назначение высоких дозировок антипсихотических препаратов при особо выраженных состояниях возбуждения ведет к повышенному риску возникновения осложнений [106-110]. В некоторых случаях для достижения быстрого контроля над поведением весьма эффективным является назначение анксиолитиков, в том числе в сочетании с антипсихотиками. При этом снижается вероятность возникновения осложнений, а сочетанное применение препаратов позволяет снизить дозировки каждого из них. Способ введения зависит от ряда факторов, включая степень выраженности возбуждения и существование различных форм выпуска пре-

Таблицо 5.17.

Возможные способы введения различных психотропных препаратов при купировании психотической ажитации

Жидкая пероральная форма	Таблетки	Раствор для внутримышечного введения	Раствор для внутривенного введения
Тиотиксен	Лоразепам	Дроперидол	Дроперидол
Галоперидол	Диазепам	Галоперидол	Галоперидол
Локсапин	Хлордиазепоксид	Лоразепам	Диазепам
Рisperидон	Рisperидон		Лоразепам

паратов (табл. 5.17). Пероральный способ введения предпочтителен во всех случаях, когда это возможно. Наиболее быстрый эффект достигается при внутривенном введении, но его не всегда можно осуществить у особо возбужденных, сопротивляющихся больных.

Парентеральное введение антипсихотических препаратов

Чрезмерное беспокойство больного является основным показанием для выбора внутримышечного введения препарата. При парентеральном введении происходит более быстрое всасывание препарата и эффект наступает в среднем на 60 мин быстрее, чем при пероральном приеме (приблизительно через 30, а не через 90 мин). Больные, склонные к агрессии и представляющие социальную опасность, должны первоначально находиться на внутримышечных назначениях. Поскольку процесс метаболизма при пероральном приеме происходит в просвете кишечника и в печени, то в общий кровоток и соответственно к месту действия в головном мозге поступает менее 50% первоначально принятого вещества.

У тяжелых возбужденных психотических больных клиническая реакция (как минимум частично) при в/м введении лекарственного препарата проявляется спустя 15—30 мин, что позволяет избежать различных инцидентов, которые могут быть в случае длительного периода ожидания эффекта после перорального приема. Но при этом пероральный способ введения может быть использован для наращивания терапевтического эффекта, со времени его появления после 1—2 в/м инъекций.

В некоторых ситуациях может использоваться также внутривенное введение небольших дозирок высокопотенцированных препаратов. Например, в/в введение галоперидола вместе с лоразепамом может быть весьма эффективным и безопасным при купировании возбуждения в делириозном состоянии у больных с тяжелыми соматическими расстройствами [111,112]. При этом способе введения иногда достаточна дозировка в 0,5—1 мг галоперидола.

Дозировки антипсихотических препаратов

Некоторые практические врачи предпочитают использовать седативные препараты, такие как хлорпромазин. Другие отдают предпочтение высокопотенцированным средствам (галоперидол, флуфеназин, тиотиксен), потому что профиль их побочных свойств (минимальное седативное, гипотензивное и антихолинергическое действие) позволяет использовать более интенсивные дозировки. Авторы провели контролируемое испытание с использованием дополнительных антипсихотических средств у психотических больных в маниакальном состоянии — таким больным в дополнение к препаратам лития рандомизировано перорально назначался хлорпромазин или тиотиксен [13]. Результаты лечения по истечению двух недель были одинаковыми как клинически, так и статистически. При проведении исследования каждые два часа предполагалась обязательная клиническая оценка необходимости продолжения дополнительных назначений. Подобные маниакальные больные с выраженными явлениями возбуждения очень часто требуют назначения дополнительных средств. Но на практике никто не проводит оценку необходимости дополнительных назначений с такими короткими интервалами. Такая периодичность клинической оценки позволила показать, что улучшение состояния у большинства больных происходило при относительно низких дозировках в обеих группах без появления осложнений. На практике больным назначают более высокие дозировки (см. также гл. 10).

Хотя некоторые клиницисты предпочитают быстрое наращивание дозирок антипсихотических препаратов (такой подход принято называть быстрой транквилизацией или использованием максимальных дозирок), мы рекомендуем применять более гибкие подходы:

- в *способах введения*,
- в *требуемых дозировках* препаратов с предпочтительным использованием комбинаций низких дозирок антипсихотиков и бензодиазепинов;

- в частоте оценки появления терапевтического эффекта и осложнений терапии.

Мы не можем рекомендовать частые повторные в/м назначения высоких доз препаратов на протяжении нескольких дней, потому что большинство больных не нуждаются в такой интенсивности терапии, тем более что при этом возрастает риск появления осложнений (экстрапирамидный синдром и злокачественный нейролептический синдром). И наконец, переход на пероральные назначения должен происходить настолько быстро, насколько это позволяет клиническое состояние больного.

Бензодиазепины

Бензодиазепины (БЗД) могут назначаться больным с менее тяжелыми состояниями психомоторного возбуждения. Эти препараты являются средствами первого выбора при купировании тяжелых проявлений алкогольного абстинентного синдрома, характеризующегося ажитацией, тремором или изменением показателей жизненно важных функций (см. также разд. "Лечение больных алкоголизмом" гл. 14) [114].

Лоразепам

В настоящее время для купирования возбуждения и агрессивности при психотических состояниях все шире используется лоразепам [115-125]. Основанием для этого является то, что среди всех бензодиазепинов, существующих в форме для парентерального введения, он обладает наиболее удобным фармакокинетическим профилем (быстрое и надежное всасывание). Открытые, ретроспективные и контролируемые испытания показали, что как оральная, так и парентеральная форма выпуска лоразепама, добавленная к антипсихотическим препаратам, позволяет безопасно и эффективно купировать возбуждение у большинства больных. Такая комбинация дает возможность сократить курсовую дозировку антипсихотических препаратов, хотя это утверждение требует дальнейшей проверки [120,122,124].

В ходе открытого исследования у четырнадцати больных с острыми психотическими состояниями проводилось сравнение монотерапии лоразепамом ($n=8$, средняя дозировка

20,9 мг/сут) и комбинации лоразепама с галоперидолом (средние дозировки соответственно 15 мг/сут и 5,2 мг/сут). В обеих группах отмечалось равное и значительное снижение психотической симптоматики.

В другом ретроспективном исследовании сопоставлялись истории болезней психотических больных, леченных в ургентном отделении в течение двух различных 6-месячных периодов. В первый период (1982 г.) больные получали стандартные в/м дозировки галоперидола, во второй (1984 г.) больным назначался в/м галоперидол либо отдельно, либо в комбинации с лоразепамом. Дозы галоперидола, используемые во второй период, были существенно ниже (в комбинации с лоразепамом или без), чем в 1982 г. Авторы пришли к заключению, что применение лоразепама позволяет использовать более низкие дозировки антипсихотического препарата. Но это суждение представляется спорным, поскольку все больные во втором периоде получали низкие дозировки галоперидола.

В другом открытом исследовании возбужденным больным по принципу случайной выборки назначали в/м альпрозалам (4 мг), галоперидол (5 мг) или их комбинацию [124]. Степень выраженности возбуждения оценивалась каждые 30 мин. Результаты терапии комбинациями назначениями были лучше, чем каждым препаратом в отдельности.

Лоразепам (2 мг, в/м) как в отдельности, так и в комбинации, оказался равным по эффективности галоперидолу (5 мг, в/м), а также значительно снижал риск возникновения акатизии и дистонии [125]. При лечении острого маниакального состояния лоразепам в комбинации с литием был эквивалентен комбинации лития и антипсихотиков [115,121, 123,126,127].

Клоназепам

Ряд сообщений о клинических случаях и материалы одного двойного слепого исследования показывают, что пероральный прием клоназепама в сочетании с препаратами лития или антипсихотиками может быть эффективным при лечении психотического возбуждения (см. разд. "Лечение острого маниакального эпизода" гл. 10) [128-133].

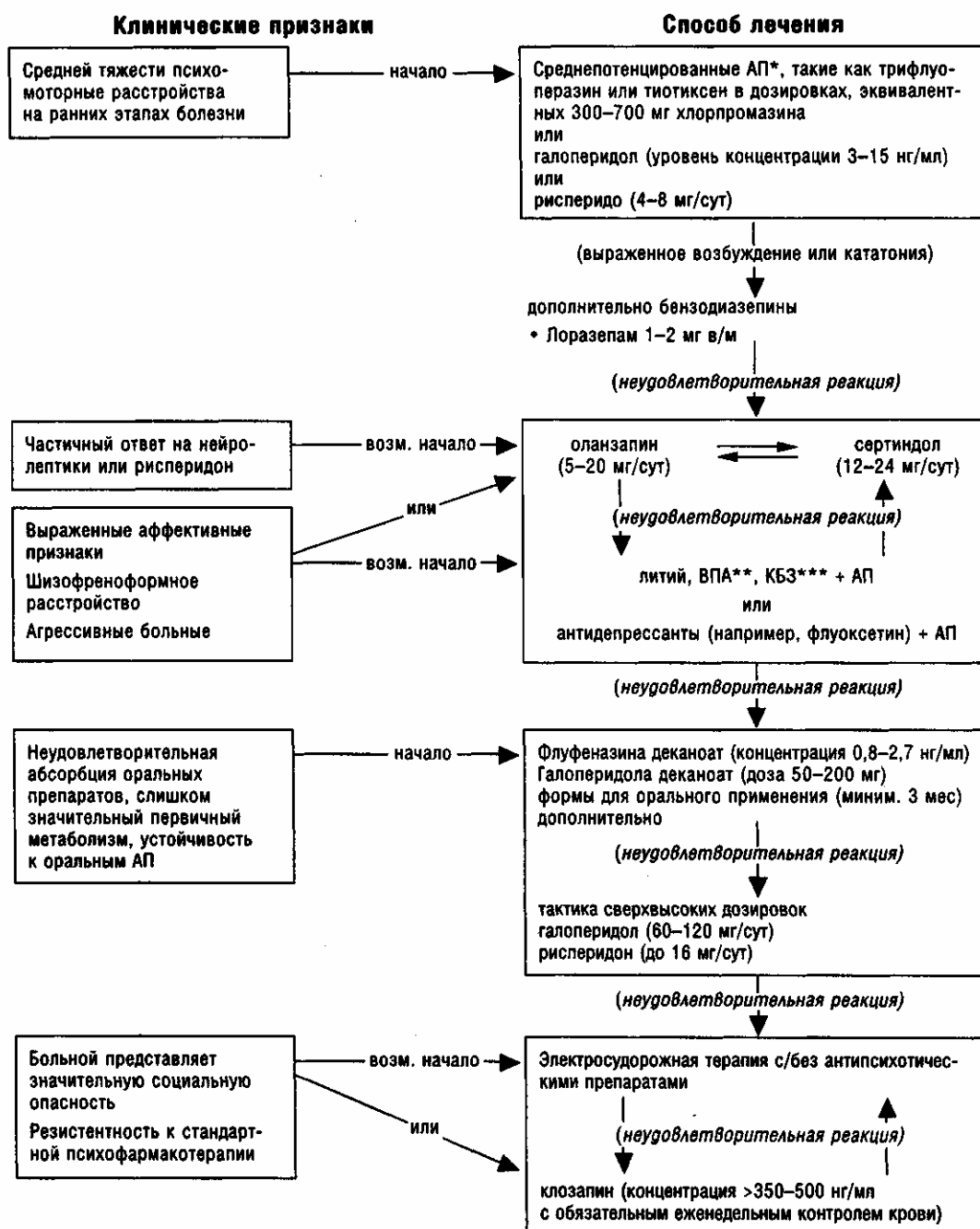


Рис. 5.5. Схема лечения острого психотического эпизода

* АП — антипсихотики

** ВПА — вальпроаты

*** КБЗ — карбамазепин

Мидазолам

Внутримышечное введение мидазолама, другого бензодиазепина с надежной абсорбцией, приводит к быстрой седации при назначении возбужденным больным с острым психотическим состоянием [134].

Альпразолам

В своем обзоре высокопотенцированных бензодиазепинов Bodkin не рекомендовал использовать альпразолам для купирования психотического возбуждения, потому что он обладает активирующим эффектом и может вызвать усиление мании [135-144].

Осложнения**терапии бензодиазепинами**

При применении больших доз бензодиазепинов могут возникать нежелательные седация, атаксия и нарушение познавательных функций. Сообщается также о появлении других осложнений при лечении больных шизофренией:

- *Расторможенность поведения*
- *Усиление тревоги и депрессии* [121,145-153].

При сочетании назначении бензодиазепинов и атипичного антипсихотического препарата клозапина может увеличиваться риск возникновения седации, головокружения, коллаптоидных явлений с потерей сознания, респираторных нарушений и колебаний АД [154].

Другие способы лечения психомоторного возбуждения

До появления нейролептиков беспокойным психотическим больным назначался амobarбитал в дозировках, достаточных для выраженной седации и глубокого сна. Как правило, после пробуждения степень выраженности психомоторных расстройств у них значительно уменьшалась. Частичным объяснением этого положительного эффекта может служить то, что развитие психотической симптоматики совпадает с расстройством сна. Седативные препараты могут оказывать успокаивающее действие на возбужденных больных, хотя при этом они не имеют никакого специфического действия на

основную психотическую симптоматику. Тот факт, что ассоциируемые с обострением психотической симптоматики явления выраженного возбуждения, агрессивности и вспыльчивости могут редуцироваться под воздействием седативных препаратов, влечет за собой вопрос о возможном существовании иного механизма возникновения этих явлений, не связанного с формированием основной психотической симптоматики.

Для лечения хронических (но не острых) состояний агрессивности и ажитации могут с успехом применяться препараты *лития, β-блокаторы, вальпроат натрия и карбамазепин* [155-162].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Разработанная авторами схема лечения обострений психотической симптоматики изображена на рис. 5.5 [163, 164]. Этот подход соответствует недавно опубликованным рекомендациям Американской ассоциации психиатров [165]. В тех случаях, когда это возможно, разумное кратковременное применение комбинации седативных и антипсихотических препаратов позволяет достичь желаемого эффекта более быстро и качественно, чем резкое наращивание доз антипсихотиков. На ранних стадиях психомоторного возбуждения часто необходимо парентеральное введение препаратов, что позволяет предотвратить асоциальные поступки у таких больных. Существует особенности дополнительного назначения седативных препаратов больным с хроническим беспокойством и агрессивностью. В этих случаях седативные препараты назначаются спустя несколько недель лечения антипсихотиками для получения более качественного конечного результата. Как вариант, при лечении больных с хроническими состояниями беспокойства в сочетании с антипсихотиками или без них могут использоваться β-блокаторы, антиконвульсанты (вальпро-аты) или препараты лития.

ЛИТЕРАТУРА

1. Cole JO. Phenothiazine treatment in acute schizophrenia. Arch Gen Psychiatry 1964; 10:246-261.

2. Cole JO, Goldberg SC, Davis JM. Drugs in the treatment of psychosis: controlled studies. In: Solomon P, ed. *Psychiatric drugs*. New York: Grune and Stratum, 1966:153-180.
3. Lehman HE. Drug treatment of schizophrenia. In: Kline NS, Lehmann ME, eds. *International psychiatry clinics*. Vol. 2, No. 4. Boston: Little, Brown, 1965:717-751.
4. Falloon I, Watt DC, Sheperd M. A comparative controlled trial of pimozide and fluphenazine de-canoate in the continuation therapy of schizophrenia. *Psychol Med* 1978; 8: 59-70.
5. Janssen P, Brugmans J, Dony J, Schuermans V. An international double-blind clinical evaluation of pimozide. *J Clin Pharmacol* 1972;12: 26-34.
6. Gross H. A double-blind comparison of once-a-day pimozide, trifluoperazine, and placebo in the maintenance care of chronic schizophrenic out patients. *Curr Ther Res* 1974; 16: 696-705.
7. Clark ML, Huber W, Hill D, Wood F, Costiloe JP. Pimozide (and thioridazine) in chronic schizophrenic outpatients. *Dis Nerv Syst* 1975; 36:137-141.
8. Clark ML, Huber W, Serafetinides EA, Colmore JP. Pimozide (Orap): a tolerance study. *Clin Trials J* 1971;8(Suppl2):25-32.
9. Janssen P, Brugmans J, Dony J, Schuermans V. An international double-blind clinical evaluation of pimozide. *J Clin Pharmacol* 1972; 12: 26-34.
10. Lieberman JA, Kane JM, Johns CA. Clozapine: guidelines for clinical management. *J Clin Psychiatry* 1989; 50: 329-338.
11. Baldessarini R, Frankenburg FR. Clozapine: a novel antipsychotic agent. *N Engl J Med* 1991; 324: 746-754.
12. Farde L, Nordstrom A-L, Wiesel FA, et al. PET analysis of central D₁ and D₂ dopamine receptor occupancy in patients treated with classical neuroleptics and clozapine: relation to extrapyramidal side effects. *Arch Gen Psychiatry* 1992; 49: 536-544.
13. Farde L, Nordstrom A-L, Nyberg S, et al. D₁, D₂, and 5-HT₂-receptor occupancy in clozapine-treated patients. *J Clin Psychiatry* 1994; 55:1-3.
14. Kapur S. 5-HT₂ antagonism and EPS benefits: is there a causal connection? *Psychopharmacology* 1996; 124: 35-39.
15. Kane J, Honigfeld G, Singer J, Meltzer H. Clozaril collaborative study group: clozapine for the treatment-resistant schizophrenic: a double-blind comparison with chlorpromazine. *Arch Gen Psychiatry* 1988; 45: 789-796.
16. Meltzer HY, Zureick JL. Negative symptoms in schizophrenia: a target for new drug development. *Psychopharmacol Ser* 1989; 7: 68-77.
17. Brier A, Buchanan RW, Kirkpatrick B, et al. Effects of clozapine on positive and negative symptoms in outpatients with schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1994; 151: 20-26.
18. Carpenter WT Jr. Serotonin-dopamine antagonists and treatment of negative symptoms. *J Clin Psychopharmacol* 1995; 15 (Suppl 1): 30S-35S.
19. Carpenter WT Jr. The treatment of negative symptoms: pharmacological and methodological issues. *Br J Psychiatry* 1996; 168 (Suppl 29): 17-22.
20. Lee MA, Thompson PA, Meltzer HY. Effects of clozapine on cognitive function in schizophrenia. *J Clin Psychiatry* 1994; 55 (Suppl B): 82-87.
21. Meltzer HY. Dimensions of outcome with clozapine. *Br J Psychiatry* 1992; 160 (Suppl 17): 46-53.
22. Jonsson D, Walinder J. Cost-effectiveness of clozapine treatment in therapy-refractory schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand* 1995; 92:199-201.
23. Meltzer HY, Cola PH, Way L, et al. Cost effectiveness of clozapine in neuroleptic-resistant schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1993; 150: 1630-1638.
24. Calabrese JR, Kimmel SE, Woysville MJ, et al. Clozapine for treatment-refractory mania. *Am J Psychiatry* 1996; 153: 759-764.
25. Frankenberg FR, Kalunian D. Clozapine in the elderly. *J Geriatr Psychiatry Neurol* 1994; 7:131-134.
26. Chengappa KN, Baker RW, Kreihbrook SB, Adair D. Clozapine use in female geriatric patients with psychoses. *J Geriatr Psychiatry Neurol* 1995; 8: 12-15.
27. Kane J, Honigfeld G, Singer J, Meltzer H. Clozaril collaborative study group: clozapine for the treatment-resistant schizophrenic: a double-blind comparison with chlorpromazine. *Arch Gen Psychiatry* 1988; 45: 789-796.
28. Fischer-Cornelissen KA, Ferner UJ. An example of European multi-center trials: multispectral analysis of clozapine. *Psychopharmacol Bull* 1976;12: 34-39.
29. Honigfeld G, Patin J, Singer J. Clozapine: antipsychotic activity in treatment-resistant schizophrenics. *Adv Ther* 1984; 1: 77-97.
30. Shopsin B, Klein H, Aaronson M, Collora M. Clozapine, chlorpromazine, and placebo in newly hospitalized, acutely schizophrenic patients: a controlled, double-blind comparison. *Arch Gen Psychiatry* 1979; 36:657-664.

31. Claghorn J, Honigfeld G, Abuzzahab FS, et al. The risks and benefits of clozapine versus chlorpromazine. *J Clin Psychopharmacol* 1987; 7: 377-384.
32. Perry P, Miller D, Arndt SV, Cadoret RJ. Clozapine and norclozapine concentrations and clinical response in treatment refractory schizophrenic patients. *Am J Psychiatry* 1991; 148: 231-235.
33. Schotte A, Janssen PFM, Gommeren W, et al. Risperidone compared with new and reference antipsychotic drugs: *in vitro* and *in vivo* receptor binding. *Psychopharmacology* 1996; 124: 57-73.
34. Roth B, Craig S, Choudhary S, et al. Binding of typical and atypical antipsychotic drugs to 5-hydroxytryptamine-6 and 5-hydroxytryptamine-7 receptors. *J Pharmacol Exp Ther* 1994; 268: 1403-1410.
35. Leysen JE, Janssen PM, Gommeren W, et al. *In vitro* and *in vivo* receptor binding and effects on monoamine turnover in rat brain regions of the novel antipsychotics risperidone and olanzapine. *Mol Pharmacol* 1992; 41: 494-508.
36. Seeman P, Van Tol H. Dopamine receptor pharmacology. *Trends Pharmacol Sci* 1994; 15: 264-270.
37. Sleight AJ, Kock W, Bigg DC. Binding of antipsychotic drugs at alpha 1A- and alpha 1B-adrenoceptors: risperidone is selective for the alpha 1B-adrenoceptors. *Eur J Pharmacol* 1993; 238: 407-410.
38. Nyberg S, Farde L, Eriksson L, et al. 5-HT₂ and D₂ dopamine receptor occupancy in the living human brain. *Psychopharmacology* 1993; 100: 265-272.
39. Kapur S, Remington G, Zipursky RB, et al. The D₂ dopamine receptor occupancy of risperidone and its relationship to extrapyramidal symptoms: a PET study. *Life Sci* 1995; 57: 103-107.
40. Chouinard G, Jones B, Remington G, et al. A Canadian multicenter placebo-controlled study of fixed doses of risperidone and haloperidol in the treatment of chronic schizophrenic patients. *J Clin Psychopharmacol* 1993; 13: 25-40.
41. Marder SR, Meibach RC. Risperidone in the treatment of schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1994; 151: 825-835.
42. Davis JM, Janicak PG. Risperidone: a new, novel (and better?) antipsychotic. *Psychiatric Ann* 1996; 26 (2): 78-87.
43. Small JG, Miller MJ, Klapper MH, et al. Risperidone versus clozapine in resistant schizophrenia. Poster presentation at the 146th Annual Meeting of the American Psychiatric Association. San Francisco, CA, May 27, 1993.
44. Heinrich K, Klier E, Lehmann E, et al. Risperidone versus clozapine in the treatment of schizophrenic patients with acute symptoms: a double-blind, randomized trial. *Prog Neuro-Psychopharmacol Biol Psychiatry* 1994; 18: 129-137.
45. Chouinard G, Vainer JL, Belanger M-G, et al. Risperidone and clozapine in the treatment of drug-resistant schizophrenia and neuroleptic-induced supersensitivity psychosis. *Prog Neuro-Psychopharmacol Biol Psychiatry* 1994; 18: 1129-1141.
46. Daniel DG, Weinberger DR, Kleinman JE, et al. Risperidone versus clozapine in psychosis. Presented at the 147th Annual Meeting of the American Psychiatric Association. Philadelphia, PA, May 1994.
47. Kleiser E, Lehmann E, Kinzier E, et al. *J Clin Psychopharmacol* 1995; 15 (Suppl 1): 45S-51S.
48. Bondolfi G, Baumann P, Patris M, et al. A randomized double-blind trial of risperidone versus clozapine for treatment-resistant chronic schizophrenia. Presented at the 148th Annual Meeting of the American Psychiatric Association. Miami, FL, May 1995.
49. Lee H, Cooney JM, Lawlor BA. The use of risperidone, an atypical neuroleptic, in Lewy body disease. *Int J Geriatr Psychiatry* 1994; 9: 415-417.
50. Raheja RK, Bharwani I, Penetrante AE. Efficacy of risperidone for behavioral disorders in the elderly: a clinical observation. *J Geriatr Psychiatry Neurol* 1995; 8: 159-161.
51. Goldberg R, Goldberg J. Antipsychotics for dementia-related behavioral disturbances in elderly institutionalized patients. *Clin Geriatr* 1996; 4: 58-68.
52. Joshi UP, Joshi PM. Risperidone in geriatric patients with chronic psychoses and concurrent medical illnesses. New research #387. Presented at the 149th Annual Meeting of the American Psychiatric Association. New York, NY, May 1996.
53. Dwight MM, Keck PE, Stanton SP, et al. Antidepressant activity and mania associated with risperidone treatment of schizoaffective disorder. *Lancet* 1994; 344: 554-555.
54. Livingston MG. Risperidone. *Lancet* 1994; 343: 457-460.
55. Keck PE, McElroy SL, Strakowski SM, et al. Pharmacologic treatment of schizoaffective disorder. *Psychopharmacology* 1994; 114: 529-538.

56. Tohen M, Zarate CA, Centorrino F, et al. Risperidone in the treatment of mania. *J Clin Psychiatry* 1996; (accepted for publication).
57. Madhusoodanan S, Brenner R, Araujo L, Abaza A. Efficacy of risperidone treatment for psychoses associated with schizophrenia, schizoaffective disorder, bipolar disorder, or senile dementia in 11 geriatric patients: a case series. *J Clin Psychiatry* 1995; 56: 514-518.
58. Stoll AL Risperidone induction of mania: fact or fallacy? *Int Drug Ther News* 1996; 31: 5-6.
59. Findling RL, Roth BL, Schuiz SC. Risperidone: broadening clinical indications. In: Ayd FJ Jr, ed. *The art of rational risperidone therapy*. Baltimore, MD: Ayd Medical Communications, 1996.
60. Baldessarini RJ, Gardner DM, Garver DL Conversion from clozapine to other antipsychotic drugs [Letter]. *Arch Gen Psychiatry* 1995; 52: 1071-1072.
61. Risen SC, Jackson C, Ware M, et al. Case reports of combined clozapine and risperidone pharmacotherapy: pharmacokinetic and pharmacodynamic interactions. Poster presentation at the 33rd Annual Meeting of the American College of Neuropsychopharmacology. San Juan, Puerto Rico, December 1994.
62. McCarthy RH, Terkelson KG. Risperidone augmentation of clozapine. *Pharmacotherapy* 1995; 28: 61-63.
63. Shore D, Matthew S, Cotte J, Lieberman JA. Clinical implications of clozapine discontinuation: report of an NIMH workshop. *Schizophr Bull* 1995; 21: 333-338.
64. Tyson SC, Devane CL, Risch SC. Pharmacokinetic interaction between risperidone and clozapine [Letter]. *Am J Psychiatry* 1995; 152:1401-1402.
65. Koreen AR, Lieberman JA, Kronig M, Cooper TB. Cross-tapering clozapine and risperidone [Letter]. *Am J Psychiatry* 1995; 152:1690.
66. Henderson DC, Goff DC. Risperidone adjunct to clozapine therapy in chronic schizophrenics. *Psy-chopharmacology Bull* 1995; 31: 578.
67. Farah A, Beale MD, Kellner CH. Risperidone and ECT combination therapy — a case series. *Con-vuls Ther* 1995; 11 (4): 280-282.
68. Bymaster FP, Calligaro DO, Falcone JF, et al. Radioreceptor binding profile of the atypical antipsychotic olanzapine. *Neuropsychopharmacology* 1996; 14: 87-96.
69. Moore NA, Tye NC, Axton Ms, Risius F. The behavioral pharmacology of olanzapine, a novel «atypical» antipsychotic agent. *J Pharmacol Exp Ther* 1992; 262: 545-551.
70. Fuller RW, Snoddy HD. Neuroendocrine evidence for antagonism of serotonin and dopamine receptors by olanzapine (LYI 70053), an antipsychotic drug candidate. *Res Comin Chem Path Pharm* 1992; 77: 87-93.
71. Stockton ME, Rasmussen K. Electrophysiological effects of olanzapine, a novel atypical antipsychotic, on A9 and A10 dopamine neurons. *Neuropsychopharmacology* 1996; 14: 97-104.
72. Pilowsky LS, Busatto GF, Taylor M, et al. Dopamine D₂ receptor occupancy *in vivo* by the novel atypical antipsychotic olanzapine—a 123IBZM single photon emission tomography (SPET) study. *Psy-chopharmacology* 1996; 124:148-153.
73. Nyberg S, Farde L, Halldin C. A PET study of 5-HT₂ and D₂ receptor occupancy induced by olanzapine in healthy subjects. *Neuropsychopharmacology* 1997; 16:1-7.
74. Beasley CM, Ibllefson GD, Sanger T, Tran P, Holl-man S, and the North American Olanzapine Study Group. Olanzapine versus placebo and haloperidol: acute phase results of the North American double-blind olanzapine trial. *Neuropsychopharmacology* 1996; 14:105-118.
75. Satterlee W, Beasley C, Sanger T, et al. Olanzapine, a new «atypical» antipsychotic. *Schizophr Res* 1995; 15:163.
76. Beasley CM, Tollefson GD, Tye NC, Moore NA. Olanzapine: a potential «atypical» antipsychotic agent. Presented at the 32nd Annual Meeting of the American College of Neuropsychopharmacology, Honolulu, HI, December 13-17, 1993.
77. Tollefson GD, Beasley CM, Tran PV, et al. Olanzapine versus haloperidol in the treatment of schizophrenia, and schizoaffective and schizophreniform disorders: results of an international collaborative trial. *Am J Psychiatry* 1997; 154:457-465.
78. Sanger TM. Negative symptoms: a path analytic approach to a double-blind, placebo- and haloperidol-controlled clinical trial with olanzapine. *Am J Psychiatry* 1997; 154:466-474.
79. Tran P, Lu Y, Sanger T, et al. Olanzapine in the treatment of schizoaffective disorder. Presented at the 36th annual NCDEU meeting. Boca Raton, FL, May, 1996.
80. McEvoy J, Borison R, Small J, et al. The efficacy and tolerability of sertindole in schizophrenic patients: a pilot, double-blind, placebo-controlled, dose ranging study. *Schizophr Res* 1993; 9 (2,3): 244.

81. van Kammen DP, McEvoy JP, Targum SD, et al. A randomized, controlled, dose-ranging trial of sertindole in patients with schizophrenia. *Psycho-pharmacology* 1996; 124: 168-175.
82. Zimbroff DL, Mack RJ, Zborowski JG, et al. Efficacy and safety of three doses of sertindole and three doses of haloperidol in schizophrenic patients. Presented at the 156th Annual Meeting of the American Psychiatric Association. New York, NY, May 1996.
83. Daniel D, Targum S, Zimbroff O, et al. Efficacy, safety and dose response of three doses of sertindole and three dose response of three doses of haldol in schizophrenia patients. Presented at the 34th Annual Meeting of the ACNP, San Juan, PR, December, 1995.
84. Costa JF, Cutler NR, Sramek JJ, et al. Rapid dose-escalating safety, tolerability and pharmacokinetic study of sertindole 4 to 24 mg in schizophrenic patients. Presented at the 156th Annual Meeting of the American Psychiatric Association. New York, NY, May 1996.
85. Sailer CF, Salama AI. Seroquel: biochemical profile of a potential atypical antipsychotic. *Psychopharmacology* 1993; 112: 285-292.
86. Migler BM, Warawa EJ, Malik JB. Seroquel: behavioral effects in conventional and novel tests for atypical antipsychotic drug. *Psychopharmacology* 1993; 112: 299-307.
87. Hirsch SR, Link CGG, Goldstein JM, et al. ICI204, 636: a new atypical antipsychotic drug. *Br J Psychiatry* 1996; 168 (Suppl 29): 45-56.
88. Goldstein JM, Litwin LC, Sutton EB, et al. Seroquel: electrophysiological profile of a potential atypical antipsychotic. *Psychopharmacology* 1993; 112:293-298.
89. Fleischhaker WW, Link CGG, Hurst BC. ICI 204, 636 («Seroquel») a putative new atypical anti-psychotic: results from Phase III trials [Abstract V.D.I]. *Schizophren Res* 1996; 18:132.
90. Hirsch SR, Link CGG, Goldstein JM, et al. ICI 204, 636: a new atypical antipsychotic drug. *Br J Psychiatry* 1996; 168 (Suppl 29): 45-56.
91. Borison RL, Arvanitis LA, Miller BG, et al. ICI 204, 636, an atypical antipsychotic: efficacy and safety in a multicenter, placebo-controlled trial in patients with schizophrenia. *J Clin Psychopharmacology* 1996; 16: 158-169. Borison R, Arvanitis, Miller, et al. New research
- Pt syllabus. Annual Meeting of the American Psychiatric Association, May 1996.
93. Seeger TF, Seymour PA, Schmidt AW, et al. Ziprasi-done (CP-88,059): a new antipsychotic with combined dopamine and serotonin receptor antagonist activity. *J Pharmacol Exp Ther* 1995; 275: 101-113.
94. Bench CJ, Lammertsma AA, Dolan RJ, et al. Dose dependent occupancy of central dopamine D₂ receptors by the novel neuroleptic CP-88,059-01: a study using positron emission tomography and ¹¹C-raclopride. *Psychopharmacology* 1993; 112: 308-314.
95. Bench CJ, Lammertsma AA, Grasby PM, et al. The time course of binding to striatal dopamine D₂ receptors by the neuroleptic ziprasidone (CP-88,059-01) determined by positron emission tomography. *Psychopharmacology* 1996; 124:141-147.
96. Fischman A, Williams SA, Drury C, et al. Sustained 5HT₂ receptor occupancy of ziprasidone using PET ligand [¹⁸F] setoperone in healthy volunteers. *European Neuropsychopharmacol* 1996; (Suppl 3): 177.
97. Zorn SH, Seegar TF, Seymour PA, et al. Ziprasidone (CP-88,059). Preclinical pharmacology review. *Jpn Neuropsychopharm* 1995; 17: 701-708.
98. Harrigan E, Morrissey M, and the Ziprasidone Working Group. The efficacy and safety of 28-day treatment with ziprasidone in schizophrenia/schizoaffective disorder. Presented at the XXth. Collegium Internationale Neuropsychopharmacologicum, Melbourne, Australia, June 1996.
99. Reeves KR, Harrigan EP. The efficacy and safety of two fixed doses of ziprasidone in schizophrenia and schizoaffective disorder. Presented at the XXth Collegium Internationale Neuropsychopharmacologicum, Melbourne, Australia, June 1996.
100. Quitkin F, Rifkin A, Klein DF. Very high dosage vs. standard dosage fluphenazine in schizophrenia: a double-blind study of nonchronic treatment-refractory patients. *Arch Gen Psychiatry* 1975; 32: 1276-1281.
101. Wijsenbeek H, Steiner M, Goldberg SC. Trifluo-perazine: a comparison between regular and high doses. *Psychopharmacology (Berl)* 1974; 36:147-150.
102. Goldberg SC, Mattison N, Cole JO, Klerman GL Prediction of improvement in schizophrenia under four phenothiazines. *Arch Gen Psychiatry* 1967; 16: 107-117.
103. Goldberg SC, Frosch WA, Drossman AK, Schooler NR, Johnson GFS. Prediction of response to

- phenothiazines in schizophrenia: a cross-validation study. *Arch Gen Psychiatry* 1972; 26: 367-373.
104. Jurman RJ, Davis JM. Comparison of the costs of psychotropic medications: an update. In: Janicak PG, Davis JM, eds. *Psychiatric Med* 1991; 2: 349-359.
105. Meltzer HY, Cola PA. The pharmacoeconomics of clozapine: a review. *J Clin Psychiatry* 1994; 55 (9, suppl B): 161-165.
106. Reschke RW. Parenteral haloperidol for rapid control of severe, disruptive symptoms of acute schizophrenia. *Dis Nerv Sys* 1974;35:112-115.
107. Anderson WH, Kuehnie JC, Catanzano RM. Rapid treatment of acute psychosis. *Am J Psychiatry* 1976; 133: 1076-1078.
108. Salzman C, Hoffman SA. Rapid tranquilization. *Hosp Comm Psychiatry* 1982; 33: 346.
109. Huyse F, Van Schijndel RS. Haloperidol and cardiac arrest. *Lancet* 1988; 2: 568-569.
110. Modestin J, Krapf R, Boker W. A fatality during haloperidol treatment: mechanism of sudden death. *Am J Psychiatry* 1981; 138: 1616-1617.
111. Tesar GE, Murray GB, Cassem NH. Use of high-dose intravenous haloperidol in the treatment of agitated cardiac patients. *J Clin Psychopharmacol* 1985; 5: 344-347.
112. Adams F. Emergency intravenous sedation of the delirious, medically ill patient. *J Clin Psychiatry* 1988; 49(Suppl 12): 22-27.
113. Janicak PG, Bresnahan DB, Sharma R, Davis JM, Comaty JE, Malinick C. A comparison of thi-othixene with chlorpromazine in the treatment of mania. *J Clin Psychopharmacol* 1988; 8: 33-37.
114. Dubin WR, Weiss KJ. *Handbook of psychiatric emergencies*. Springhouse, PA: Springhouse Corporation, 1991.
115. Modell JG, Lenox RH, Weiner S. Inpatient clinical trial of lorazepam for the management of manic agitation. *J Clin Psychopharmacol* 1985;5:109-113.
116. Bick PA, Hannah AL. Intramuscular lorazepam to restrain violent patients. *Lancet* 1986; 1:206.
117. Ward ME, Saklad SR, Ereshefsky L. Lorazepam for the treatment of psychotic agitation. *Am J Psychiatry* 1986; 143:1195-1196.
118. Dever A, Schweizer E. Rapid remission of organic mania after treatment with lorazepam. *J Clin Psychopharmacol* 1988; 8: 227-228.
119. Modell JG. Further experience and observations with lorazepam in the management of behavioral agitation. *J Clin Psychopharmacol* 1986; 6: 385-387.
120. Salzman C, Green AI, Rodriguez-Villa F, Jaskiw G. Benzodiazepines combined with neuro-leptics for management of severe disruptive behavior. *Psychosomatics* 1986; 27 (Suppl): 17-23.
121. Arana GW, Ornstein ML, Kanter F, Friedman HL, Greenblatt DJ, Shader RI. The use of benzodiazepines for psychotic disorders: a literature review and preliminary clinical findings. *Psychopharmacol Bull* 1986; 22: 77-87.
122. Campbell R, Simpson GM. Alternative approaches in the treatment of psychotic agitation. *Psychosomatics* 1986; 27 (Suppl): 23-26.
123. Lennox RH, Newhouse PA, Creelman WL, Whi-taker TM. Adjunctive treatment of manic agitation with lorazepam versus haloperidol: a double-blind study. *J Clin Psychiatry* 1992; 52 (2): 47-52.
124. Garza-Trevino ES, Hollister LE, Overall JE, Alexander WE. Efficacy of combinations of intramuscular antipsychotics and sedative-hypnotics for control of psychotic agitation. *Am J Psychiatry* 1989; 146:1598-1601.
125. Salzman C, Solomon D, Miyawaki E, et al. Parenteral lorazepam versus parenteral haloperidol for the control of psychotic disruptive behavior. *J Clin Psychiatry* 1991; 52 (4): 177-180.
126. Cohen S, Khan A, Johnson S. Pharmacological management of manic psychosis in an unlocked setting. *J Clin Psychopharmacol* 1987; 7: 261-264.
127. Busch EN, Miller FT, Weiden PJ. A comparison of two adjunctive strategies in acute mania. *J Clin Psychiatry* 1989; 50:453-455.
128. Freinhar JP. Clonazepam in the treatment of mentally retarded persons. *Am J Psychiatry* 1986; 143:1324.
129. Freinhar JP, Alvarez WH. Clonazepam: a novel therapeutic adjunct. *Int Psychiatry Med* 1985-1986; 15: 321-328.
130. Altamura AC, Mauri MC, Mantero M, Brunetti M. Clonazepam/haloperidol combination therapy in schizophrenia: a double-blind study. *Acta Psychiatr Scand* 1987; 76: 702-706.
131. Freinhar JP, Alvarez WH. Use of Clonazepam in two cases of acute mania. *J Clin Psychiatry* 1985; 46: 29-30.

132. Chouinard G, Young SN, Annable L. Antimanic effect of clonazepam. *Biol Psychiatry* 1983; 18:451-466.
133. Chouinard G. The use of benzodiazepines in the treatment of manic depressive illness. *J Clin Psychiatry* 1988; 49 (Suppl): 15-19.
134. Mendoza AR, Djenderedjian AH, Adams J, Ananth J. Midazolam in acute psychotic patients with hyperarousal. *J Clin Psychiatry* 1987; 48: 291-292.
135. Bodkin JA. Emerging uses for high-potency benzodiazepines in psychotic disorder. *J Clin Psychiatry* 1990; 5 (Suppl): 41-46.
136. Feighner JP, Aden GC, Fabre LF, Rickels K, Smith WT. Comparison of alprazolam, imipramine and placebo in the treatment of depression. *JAMA* 1984; 249: 3057-3064.
137. Fawcett J, Edwards JH, Kravitz HM. Alprazolam: an antidepressant? *J Clin Psychopharmacol* 1987; 7: 295-310.
138. Gardner DL, Cowdry RW. Alprazolam-induced dyscontrol in borderline personality disorder. *Am J Psychiatry* 1985; 142: 98-100.
139. Rosenbaum JF, Woods SW, Groves JE, Klerman GL. Emergence of hostility during alprazolam treatment. *Am J Psychiatry* 1984; 141:792-793.
140. Arana GW, Pearlman C, Shader RI. Alprazolam-induced dyscontrol in borderline personality disorder. *Am J Psychiatry* 1985; 142: 369.
141. Goodman WK, Charney DS. A case of alprazolam, but not lorazepam, inducing manic symptoms. *J Clin Psychiatry* 1987; 48:117-118.
142. France RD, Krishnan KRR. Alprazolam-induced manic reaction. *Am J Psychiatry* 1984; 141:1127-1128.
143. Pecknold JC, Fleury D. Alprazolam-induced manic episodes in two patients with panic disorder. *Am J Psychiatry* 1986; 143: 652-653.
144. Struhan A, Rosenthal J, Kaswan M, Winston A. Three cases of acute paroxysmal excitement associated with alprazolam treatment. *Am J Psychiatry* 1985; 142 (7): 859-861.
145. Michaux MH, Kurland AA, Agallianos DD. Chlorpromazine-chlordiazepoxide and chlorpromazine-imipramine treatment of newly hospitalized, acutely ill psychiatric patients. *Curr Ther Res* 1966; 8(Suppl): 117-152.
146. Hanlon TE, Ota KY, Agallianos DD, et al. Combined drug treatment of newly hospitalized, acutely ill psychiatric patients. *Dis Nerv Syst* 1969; 30: 104-116.
- Hanlon TE, Ota KY, Kurland AA. Comparative effects of fluphenazine, fluphenazine-chlor-diazepoxide and fluphenazine-imipramine. *Dis Nerv Syst* 1970; 31: 171-177.
- Jimerson DC, van Kammen DP, Post RM, Do-cherty JP, Bunney WE Jr. Diazepam in schizophrenia: a preliminary double-blind trial. *Am J Psychiatry* 1982; 139 (4): 489-491.
- Lingjaerde O. Effect of the benzodiazepine derivative estazolam in patients with auditory hallucinations: a multi-centre double-blind, crossover study. *Acta Psychiatr Scand* 1982; 65: 339-354.
- Karson CN, Weinberger DR, Bigelow L, Wyatt RJ. Clonazepam treatment of chronic schizophrenia: negative results in a double-blind, placebo-controlled trial. *Am J Psychiatry* 1982; 139: 1627-1628.
- Pato CN, Wolkowitz OM, Rapaport M, Schulz SC, Pickar D. Benzodiazepine augmentation of neuroleptic treatment in patients with schizophrenia. *Psychopharmacol Bull* 1989; 25 (2): 263-266.
- Bacher NM, Lewis HA, Field PB. Combined alprazolam and neuroleptic drug in treating schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1986; 143: 1311-1312.
- Dixon L, Weiden PJ, Frances AJ, Sweeney J. Alprazolam intolerance in stable schizophrenic outpatients. *Psychopharmacol Bull* 1989; 25 (2): 213-214.
- Sassim N, Grohmann R. Adverse drug reactions with clozapine and simultaneous application of benzodiazepines. *Pharmacopsychiatry* 1988; 21: 306-307.
- Shader RI, Jackson AH, Dodes LM. The antiaggressive effects of lithium in man. *Psychopharmacologia* 1974; 40: 17-24.
- Sheard MH, Marini JL, Bridges CI, Wagner E. The effect of lithium on impulsive aggressive behavior in man. *Am J Psychiatry* 1976; 133 (12): 1409-1413.
- Williams DT, Mehl R, Yudofsky S, Adams D, Roseman B. The effect of propranolol on uncontrolled rage outbursts in children and adolescents with organic brain dysfunction. *J Am Acad Child Psychiatry* 1982; 21:129-135.
- Ratey JJ, Morrill R, Oxenkrug G. Use of propranolol for provoked and unprovoked episodes of rage. *Am J Psychiatry* 1983; 140: 1356-1357.

159. Yudofsky SC, Stevens L, Silver J, Barsa J, Williams D. Propranolol in the treatment of rage and violent behavior associated with Korsakoff's psychosis. *Am J Psychiatry* 1984; 141 (1): 114-115.
 160. Greendyke RM, Kanter DR, Schuster DB, Ver-streate S, Wootton J. Propranolol treatment of assaultive patients with organic brain disease. *J Nerv Ment Dis* 1986; 174 (5): 290-294.
 161. Sorgi PJ, Ratey JJ, Polakoff S. Beta-adrenergic blockers for the control of aggressive behaviors in patients with chronic schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1986; 143: 775-776.
 162. Hyman SE, Arana GW. *Handbook of psychiatric drug therapy*. Boston: Little, Brown, 1988.
 163. Davis JM, Janicak PG, Ayd FA, Preskorn SH. Advances in the pharmacotherapy of psychiatric disorders. In: Janicak PG, ed. *Principles and practice of psychopharmacotherapy update 1*. Baltimore, MD: Williams & Wilkins, 1994.
 164. Ayd FA, Janicak PG, Davis JM. Advances in the pharmacotherapy of psychotic disorders II: the novel of antipsychotics. In: Janicak PG, ed. *Principles and practice of psychopharmacotherapy update 5*. Baltimore, MD: Williams & Wilkins, 1997.
 165. American Psychiatric Association Practice Guidelines for the Treatment of Patients with Schizophrenia. *Am J Psychiatry Suppl* 1997; 154 (4): 1-63.
-

Поддерживающее и профилактическое лечение

В лечении такого хронического для большинства больных заболевания, как шизофрения, поддерживающая терапия является ключевым этапом. Сразу после появления антипсихотических препаратов стало очевидно, что отмена назначений у большинства больных ведет к быстрому формированию признаков обострения. И наоборот, поддерживающая терапия предотвращает развитие обострения.

Тем не менее существуют исключения из этого общего правила. Например, кратковременное реактивное психотическое состояние в ответ на тяжелые стрессоры не имеет тенденции к повторению, и больной не нуждается в долгосрочной поддерживающей терапии. До появления антипсихотических препаратов проводилось большое число описательных исследований, связывающих острый психотический эпизод с благоприятными преморбидными качествами больного и прогностически полным выздоровлением. Отсутствие в этих работах систематических данных о поддерживающем лечении подобных больных не позволяет говорить об оптимальных способах действия пос-

ле купирования первого психотического эпизода. С учетом высокой вероятности того, что острый психотический эпизод может быть реакцией на психотравмирующие обстоятельства и не иметь тенденции к повторению, выжидательная тактика в назначении поддерживающей терапии является наилучшим способом предотвращения возможных осложнений, таких как поздняя дискинезия. При некоторых обстоятельствах для профилактики обострений и закрепления выздоровления можно применять краткосрочное (6-12 мес.) поддерживающее лечение.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ АНТИПСИХОТИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ ПРИ ПОДДЕРЖИВАЮЩЕЙ ТЕРАПИИ

Эффективность применения антипсихотических препаратов была подтверждена как минимум, в 35 рандомизированных научных исследованиях с двойным слепым методом контроля по отношению к плацебо (табл. 5.18). Общее

Таблица 5.18.
Эффективность антипсихотических препаратов при поддерживающем лечении

Исследование	Год	Число больных	Обострение, %		Различия, %
			плацебо	лекарственные препараты	плацебо минус лекарственные препараты
Schauver et al.	1959	80	18	5	13
Diamond and Marks	1960	40	70	25	45
Blackburn and Alien	1961	53	54	24	30
Gross and Reeves	1961	109	58	14	44
Adelson and Epstein	1962	281	90	49	41
Freeman and Alson	1962	94	28	13	15
Troshinsky et al.	1962	43	63	4	59
Whitaker and Hoy	1963	39	65	8	57
Caffey et al.	1964	259	45	5	40
Kinross-Wright and Charalampous	1965	40	70	5	65
Garfield et al.	1966	27	31	11	20
Melnyk et al.	1966	40	50	0	50
Englehardt et al.	1967	294	30	15	15
Morton	1968	40	70	25	45
Prien and Cole	1968	762	42	16	26
Prien et al.	1969	325	56	20	36
Baro et al.	1970	26	100	0	100
Rassidakis et al.	1970	84	58	34	24
Clark et al.	1971	19	70	43	27
Left and Wing	1971	30	83	33	50
Hershon et al.	1972	62	28	7	21
Hirsch et al.	1973	74	66	8	58
Hogarty et al.	1973	374	67	31	36
Gross	1974	61	65	34	31
Chien and Cole	1975	31	87	12	75
Clark et al.	1975	35	78	27	51
Schiele	1975	80	60	3	57
Andrews et al.	1976	31	35	7	28
Rifkin et al.	1977	62	68	7	61
Levine et al. (p.o.)	1980	33	59	33	26
Levine et al. (i.m.)	1980	34	30	18	12
Cheung	1981	28	62	13	49
Wistedt	1981	38	63	38	25
Nishikawa et al.	1982	55	100	85	15
Ruskin and Nyman	1991	18	50	13	37

Адаптировано по: Davis JM, Andriukaitis S. The natural course of schizophrenia and effective maintenance drug treatment. *J Clin Psycho-pharmacol* 1986; 6: 2s-Ws.

число больных составило 3720 человек. Всем им по принципу случайной выборки назначалось плацебо или традиционный нейролептик (как минимум 6 недель приема пероральной формы препарата или 2 месяца при в/м введении в форме депо препарата). У больных, принимав-

ших плацебо, обострение возникло в 55% случаев, а у больных, получавших нейролептики, — в 21%. Обобщенные результаты этих исследований показывают высокую статистическую разницу (среднее квадратическое отклонение равно 483, $df=1$, $p<10^{-107}$), указывающую на

то, что **антипсихотические препараты могут предотвращать возникновение обострения.**

В некоторые из этих работ были включены данные о больных, имевших повторные приступы и наблюдавшихся амбулаторно. Можно утверждать, что антипсихотические назначения имели четкий профилактический эффект у больных, не имевших повторного приступа на протяжении нескольких лет. Если у больных наблюдалась частичная ремиссия, можно было говорить о профилактическом действии. Возможность проявления действия других факторов нивелировалось самим принципом случайной выборки при назначении плацебо или лекарства. Отличия между эффективностью плацебо и лекарственными назначениями сохранялись при исследованиях в различных популяциях населения во многих странах мира.

На примере двух важных исследований мы попытаемся проиллюстрировать эффективность долгосрочных медикаментозных назначений. В работе Hogarty and Goldberg (1973) описывается 374 больных, которые, достигнув достаточно стабильного состояния при лечении фенотиазинами, были выписаны из стационара и получали или плацебо, или хлорпромазин. В каждой группе у половины больных дополнительно проводилась психотерапия и активные реабилитационные мероприятия [1]. Спустя год в группе плацебо обострение возникло у 73% больных, у которых не проводилась психотерапия, и 63% больных, которым психотерапия проводилась. В группе больных, принимавших хлорпромазин, обострение проявилось у 33% больных без дополнительной психотерапии и у 26% получавших психотерапию. В целом в группе больных, принимавших лекарство, обострение возникло в 31% случаев, в группе плацебо — 67%. Более того, если исключить из первой группы больных, которые самостоятельно прервали профилактическое лечение до истечения года, частота обострений у оставшейся части больных понизилась до 16%. Таким образом, более половины обострений в первой группе возникли из-за несоблюдения больными терапевтического режима. Дополнительная психотерапия мало влияла на частоту обострений, однако уровень социального функ-

ционирования больных, которым проводилась как лекарственная терапия, так и психотерапия, был значительно выше, чем у больных, получавших только лекарственную терапию. Эффективность психотерапии в целом можно было оценивать только спустя 18 месяцев. **Эти два вида лечения дополняют друг друга. Психотерапия направлена на повышение качества социального функционирования, а лекарственная терапия — на предотвращение обострений.**

Во втором, объединенном, исследовании среди стационарных больных Госпиталей для ветеранов войны (Caffey et al., 1964) 171 больной получал плацебо, 88 — хлорпромазин или тиоридазин [2]. Вопрос о возможном нарушении больными терапевтического режима в этом исследовании не возникал, так как все больные были стационарными и получали назначения под наблюдением сестринского персонала. Частота обострений в группе плацебо составила 45%, в группе принимавших лекарственный препарат — 5%.

Отдельного внимания заслуживает такой препарат, как *тимозид*, который благодаря длительному периоду полувыведения и благоприятному профилю побочных свойств обладает несомненным преимуществом как средство для поддерживающей терапии [3,4].

Время возникновения обострения

Важным аспектом проблемы поддерживающей терапии является частота возникновения обострений после отмены лечения. Этот показатель в научных исследованиях значительно варьируется, возможно, в связи с различной продолжительностью проведенных исследований. К тому же в этих работах использовались разные критерии обострения. В одних частота обострений была выше в связи с тем, что даже незначительная актуализация психотической симптоматики считалась обострением, в других — ниже, так как обострением считалось состояние, при котором возникала необходимость повторной госпитализации. В первом варианте частота обострений могла быть от 5 до 20% в ме-

сяц. Использование более консервативного критерия уменьшало этот показатель до 1-10% в месяц. На рис. 5.6 показано соотношение числа больных, у которых не возникает обострение, с временем (в месяцах), прошедшим после начала поддерживающей терапии. Анализ данных длительного назначения плацебо показал, что динамика частоты обострений является экспоненциальной, аналогичной динамике концентрации лекарственного вещества в зависимости от его периода полувыведения [5]. Это показывает, что частота обострений сохраняется на одном постоянном уровне.

Процент больных, у которых возникло обострение, начиная с изначального количества больных в изучаемой группе, в каждый промежуток времени остается всегда постоянным. Иными словами, фактическое число больных с обострением постепенно уменьшается, так как уменьшается с течением времени число больных, у которых обострение еще не возникло, но относительная величина этой части никогда не меняется. Например, если изначальное число больных в группе было 100 человек, то при уровне обострений в 10% в месяц, в первый месяц обострение возникнет у 10 больных, во второй, из оставшихся 90 больных обострение возникнет у 9 больных и тд. Диаграммы, составленные по результатам нескольких исследований, всегда в большей степени соответствовали экспоненциальной кривой, чем линейной зависимости. Уровень частоты обострений в этих исследованиях составлял:

- Постоянный уровень обострений 15,7% в месяц во время проведения объединенного исследования Госпиталей для ветеранов войны (Caffey et al, 1964 [2]) (см. рис. 5.7).
- Постоянный уровень обострений 10,7% в месяц для больных, получавших плацебо во время проведения совместного исследования Национального института психического здоровья и Hogarty-Goldberg (1973) [1] (см. рис. 5.8).
- Постоянный уровень обострений 8% в месяц во время проведения совместного исследования Национального института психического здоровья (Prien and Cole, 1969 [6]) (см. рис. 5.9).

Статистический анализ указывает на хорошее соответствие с χ^2 , приближающимся к значению 0,95.

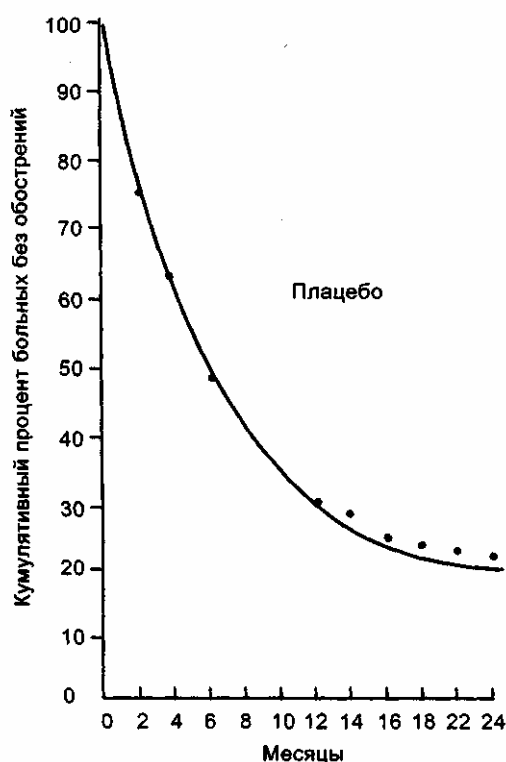


Рис. 5.6. Частота возникновения обострений у больных шизофренией в процессе назначения плацебо на протяжении 24 мес. (Воспроизведено по: Prien RF, Cole JO, Belkin NF. Relapse in chronic schizophrenia following abrupt withdrawal of tran-quilising medication. Br J Psychiatry 1969; 115: 679-686)

Считается, что у всех больных, у которых обострение должно возникнуть, при достаточно длительном наблюдении оно возникает. Те, у которых этот риск незначителен, составляют постоянное число "больных, перешедших 5-летний период без обострений". В попытке уточнить этот процент больных Hogarty et al. (1976) наблюдали плацебо группу на протяжении 2-х и более лет. Они обнаружили, что за этот период почти все больные перенесли обострения или по разным причинам не могли быть включены в итоговую группу катамне-стического наблюдения [7]. Данные исследования указывали на то, что после 18 мес. частота обострений начинает снижаться, но к этому времени число больных без обострений в группе плацебо было столь незначительным, что

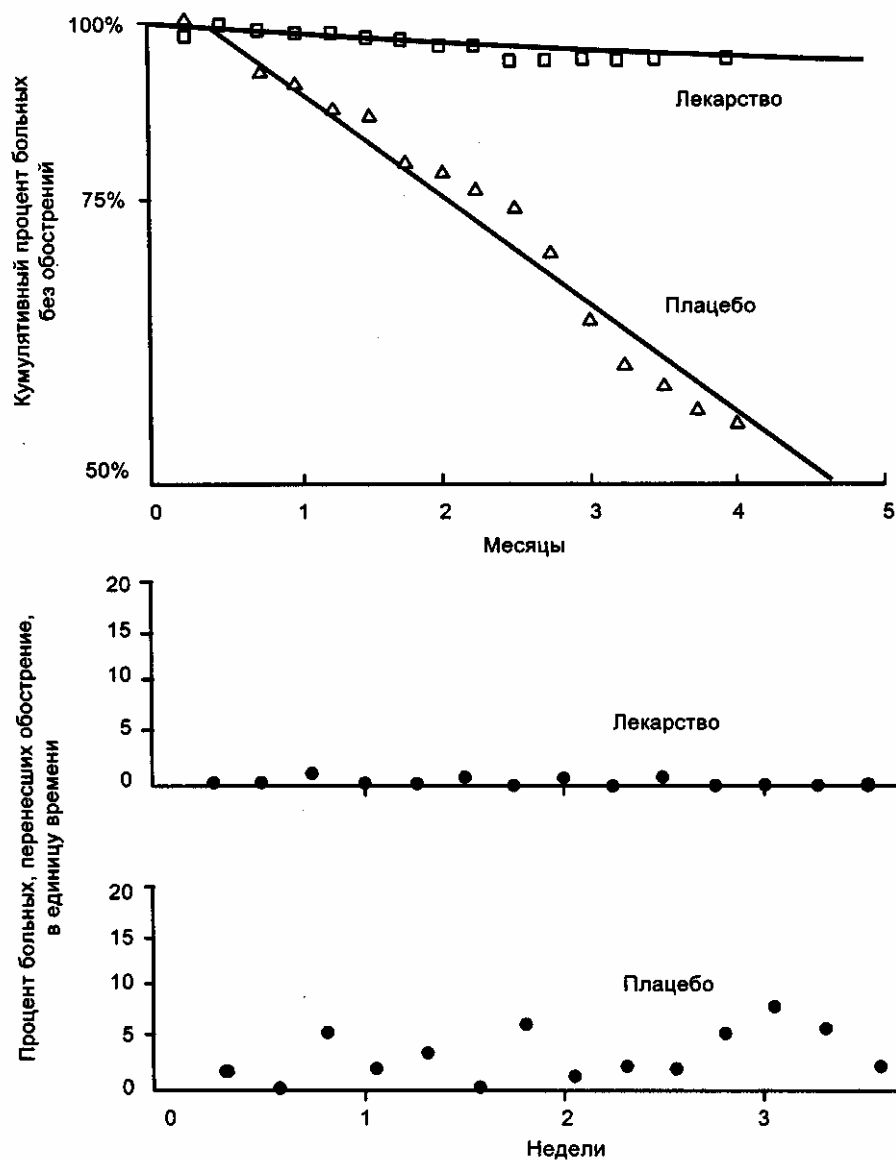


Рис. 5.7. Частота возникновения обострений у больных шизофренией при применении активного лекарственного вещества или плацебо в течение 4 месяцев. (Адаптировано по Davis JM, Janicak PG, Chang S, Klerman K. Recent advances in the pharmacologic treatment of the schizophrenic disorders. In: Grinspoon L, ed. Psychiatry 1982. The American Psychiatric Association Annual Review. Washington, DC: APPI Press, 1982; 192.)

нельзя было говорить о сколь-нибудь серьезных выводах.

Важным является вопрос: снижается ли риск обострения для больных в ремиссии спустя 2-3

года или он по-прежнему остается на уровне 10% (иными словами, позволяют ли несколько лет поддерживающей терапии изменить течение болезни)? Больных, пригодных для подобной оценки,

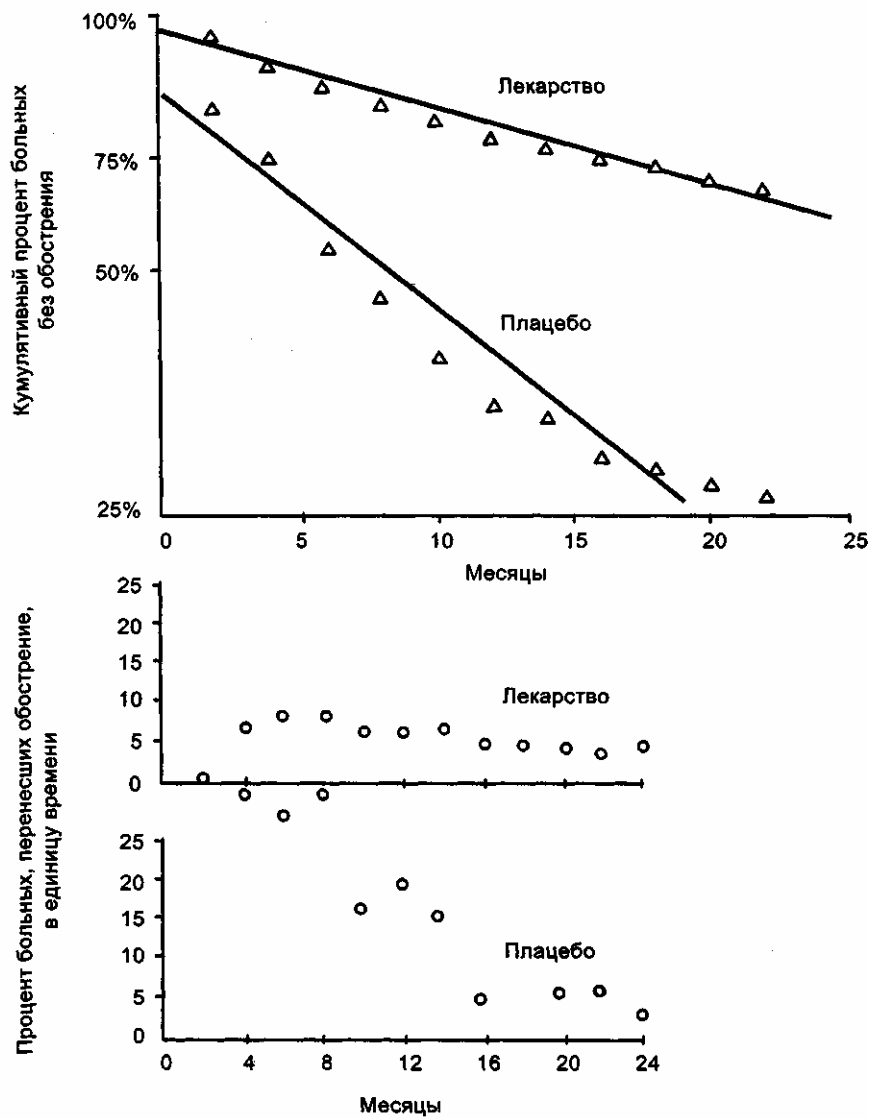


Рис. 5.8. Частота возникновения обострений у больных шизофренией при применении активного лекарственного вещества или плацебо в течение 2 лет. Нижние части графиков показывают наибольшую вероятность в каждом 2-месячном периоде. (Адаптировано по Davis JM, Janicak PG, Chang S, Klerman K. Recent advances in the pharmacologic treatment of the schizophrenic disorders. In: Grinspoon L, ed. Psychiatry 1982. The American Psychiatric Association Annual Review. Washington, DC: APPI Press, 1982; 193.)

было достаточно в группах, получавших лекарственные препараты (Hogarty and Goldberg, 1973, Hogarty and Ulrich, 1977) [1,8]. **Частота обострений у больных после отмены 2-3-летнего успешного поддерживающего лечения анти-**

психотическими препаратами была такой же, как у больных, которым поддерживающую терапию проводили всего 2 мес. [7].

Недостаточная концентрация препарата в плазме крови как показатель несоблюдения

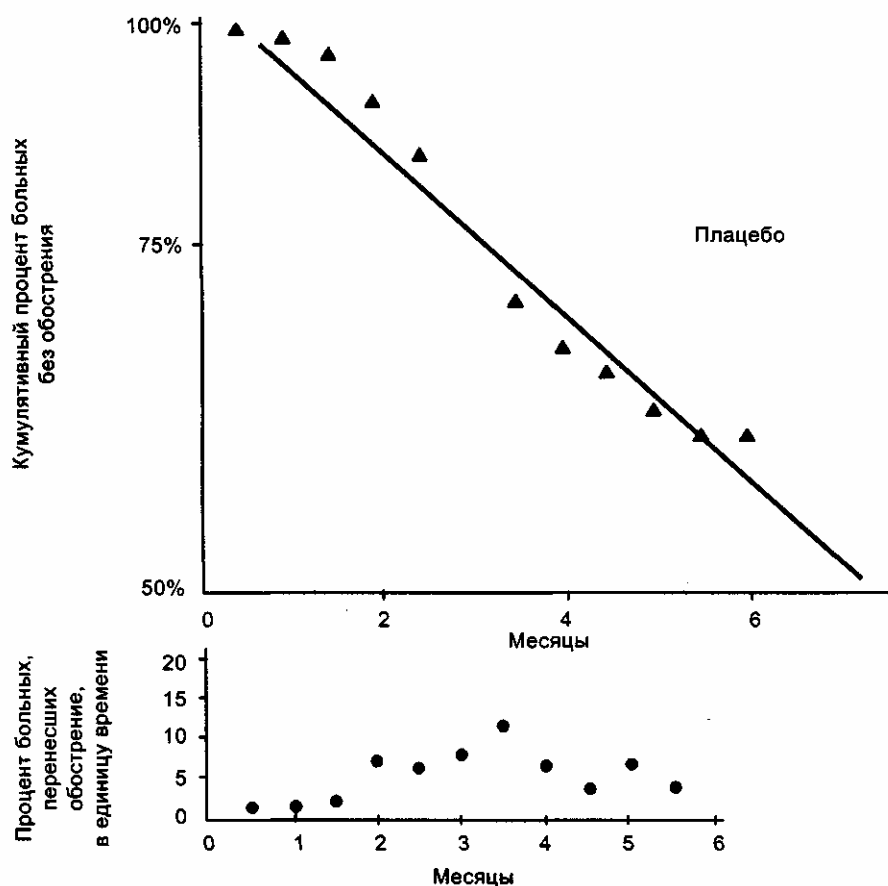


Рис. 5.9. Частота возникновения обострений у больных шизофренией при применении плацебо в течение шести месяцев. Нижняя часть графика показывает наибольшую вероятность в месячном периоде. (Адаптировано по Davis JM, Janicak PG, Chang S, Klerman K. Recent advances in the pharmacologic treatment of the schizophrenic disorders. In: Grinspoon L, ed. Psychiatry 1982. The American Psychiatric Association Annual Review. Washington, DC: APPI Press, 1982: 194.)

больным режима назначений совпадает с высокой вероятностью обострения.

Существует ложное представление, будто обострение возникает у 50% больных, не получающих поддерживающей терапии, а у оставшихся 50% этих больных не возникает, и поэтому последние не нуждаются в поддерживающей терапии. Это связано с тем, что в большинстве исследований период катамнестических наблюдений не превышал 4-6 мес. и проективно ежемесячные 10% приблизительно и составляли 50% в год. Если бы катамнез собирался на протяжении года, то средний уровень частоты обостре-

ний составил бы приблизительно 75% за год [5]. Если данные о постоянной частоте обострений объективны, то у большинства больных после отмены медикаментозных назначений рано или поздно наступит обострение.

Новые антипсихотические препараты

Клозапин, рисперидон и оланзапин зарегистрированы как средства для лечения шизофрении. Данные открытых долгосрочных испытаний *клозапит* свидетельствуют о том, что улучшение

клинического состояния больного продолжается при поддерживающей терапии этим препаратом даже при снижении его дозировок. Более того, толерантность к антипсихотическому действию препарата у больных не вырабатывается. Клинические наблюдения свидетельствуют, что для полного проявления его эффекта в некоторых случаях требуется время до шести месяцев. Известны данные о том, что некоторым больным (8 из 14), ранее устойчивым к терапии, успешно проводилась поддерживающая терапия клозапином на протяжении 2-х лет [9]. Тем не менее до настоящего времени не проводились контролируемые исследования применения клозапина как средства поддерживающей терапии.

В одном из открытых исследований 32 больных шизофренией в течение 1 года получали поддерживающую терапию *риспериδοном*, а 19 из них это лечение было продлено до 2-х лет [10]. Средняя дозировка препарата в первый год составила 9,4 мг/сут, а во второй — 8 мг/сут. К концу первого и второго года отмечалось улучшение по общей шкале PANSS (как и по подшкалам для продуктивной и негативной симптоматики, признаков возбуждения, познавательных функций) и шкале CGI. Значительно снизилась также выраженность экстрапирамидной симптоматики. Клиническое улучшение (уменьшение на 20% показателей общей шкалы PANSS) отмечалось у 54% больных к концу первого года. К концу второго года значительно повысился уровень социального функционирования больных. За два года в изучаемой группе значительно сократилось общее количество дней госпитализации. Хотя полученные результаты свидетельствуют об эффективности и безопасности двухлетнего применения *риспери-дона*, для окончательного выяснения его эффективности как средства поддерживающей терапии требуется проведение более продолжительных катамнестических исследований.

Применение *оланзапина* на протяжении 52 недель изучалось путем сопоставления трех групп больных, принимавших фиксированные дозировки оланзапина (5,0 ± 2,5 мг, 10,0 ± 2,5 мг, 15,0 ± 2,5 мг), галоперидола (15,0 ± 5 мг) и плацебо [11]. Эффективность оланзапина в плане предотвращения обострений симптоматики и по-

вторной госпитализации была сопоставима с галоперидолом и значительно выше плацебо ($p=0,007$). Обострение не возникло у 71,5% больных, принимавших оланзапин, и у 32,8% — плацебо. Анализ результатов также показал, что частота обострений в группах больных, принимавших фиксированные дозировки оланзапина, была ниже, чем у больных, принимавших галоперидол.

В одной из работ оценивалось влияние терапии сертиндолом на характер госпитализаций больных. Сопоставлялись данные о больных, получавших в течение первого года обычную терапию типичными нейролептиками, а затем, в течение следующего года, принимавших сертиндол. На второй год число дней госпитализации было существенно меньше. Был сделан вывод о большей экономической эффективности сертиндола по сравнению с типичными нейролептиками при лечении больных шизофренией [12].

Во время двух долгосрочных исследований 1074 больных принимали сертиндол в дозировках, достигающих до 24 мг/сут. 200 больных получали эти назначения в течение 1 года. Сертиндол хорошо переносился больными и практически не влиял на уровень печеночных ферментов и пролактина. Частота возникновения экстрапирамидной симптоматики в группе больных, получавших сертиндол, была аналогичной группе плацебо [13].

Заключение

Существуют очевидные указания на обязательность поддерживающей терапии после нескольких перенесенных обострений. У больных, перенесших множество обострений, но с острым их началом, быстрым и качественным формированием ремиссии, эффективность поддерживающей терапии оказывается наивысшей. Прогноз поддерживающей терапии у больных, которые до этого были устойчивы к комплексному лечению лекарственными средствами и психотерапией, наименее благоприятен [14]. Prien и соавторы (1971) показали, что больные, длительно находящиеся в стационаре и получающие в качестве поддерживающей терапии малые дозы антипсихотиков, в меньшей степени

Таблица 5.19.

Частота обострений у больных шизофренией в сопоставлении с получаемой дозировкой антипсихотического средства и длительностью болезни

Длительность болезни	Дозировки (эквивалент хлорпромазину), мг	Число больных	Обострения, %
Очень длительная (более 15 лет)	<300	45	22
Длительная (менее 15 лет)	<300	54	53
Очень длительная (более 15 лет)	>300	108	70
Длительная (менее 15 лет)	>300	64	73

По: Prien RF, Levine J, Switalski RW. Discontinuation of chemotherapy in chronic schizophrenia. Hosp Comm Psychiatry 1971; 22: 4-7.

подвержены обострениям, чем больные, получающие показанные им высокие дозировки препаратов, (см. табл. 5.19) [6,15,16].

Существует вероятность, что у некоторых длительно болеющих пациентов болезнь "прогорела" настолько, что уже не требуется никакого лечения. Для проверки этого предположения Morgan и Cheadle (1974) отобрали из 475 ^ больных 74, соответствовавших представлению о том, что они уже не нуждаются в медикаментозном лечении. После нескольких лет наблюдения без лекарственной терапии только у пяти из отобранных больных состояние оставалось без изменений [17]. Обострение возникало в среднем спустя 4,5 месяца после отмены назначений. Это говорит о том, что даже у относительно благополучных больных при отмене назначений существенно повышается риск ухудшения состояния. **В заключение необходимо отметить, что основания для поддерживающей терапии не всегда бывают очевидными, особенно в случаях однократных острых реактивных психотических эпизодов, но при этом решение о прекращении этих назначений является очень сложной клинической задачей [18].** Большинство больных с хроническим течением болезни с учетом имеющихся на сегодня сведений должны принимать то или иное поддерживающее лечение.

ВЛИЯНИЕ НА ЕСТЕСТВЕННОЕ ТЕЧЕНИЕ БОЛЕЗНИ

Рассмотрим влияние возникшего обострения или нелеченного психотического эпизода на течение болезни в целом. Мау и соавт. в двух ра-

ботах изложили результаты наблюдения за 228 госпитализированными больными шизофренией, которым рандомизированно было предписано пять различных схем лечения: электросудорожная терапия, один из фенотиазиновых препаратов, психотерапия, фенотиазиновый препарат в комбинации с психотерапией, без лечения (контрольная группа) [19, 20].

После периода стабилизации состояния они были выписаны домой. Плохая реакция на проводимые мероприятия отмечалась у больных, которые не получали медикаментозного лечения или электросудорожной терапии. Спустя 6-12 месяцев всем 48 больным (из всех лечебных групп) с недостаточной реакцией, которые оставались в стационаре, назначалось комплексное лечение лекарственными препаратами и психотерапией. Только двое больных из этого числа не реагировали на данное лечение, хотя в итоге все были выписаны из стационара. **Основной вывод, сделанный в результате данного исследования, следующий: у больных, которым изначально не проводилась лекарственная или электросудорожная терапия, психотический эпизод растягивался более чем на 6 месяцев до момента назначения этих методов.**

Затем больные находились под наблюдением от 3 до 5 лет. При сравнении общего числа дней повторной госпитализации оказалось, что больные из группы, в которой назначалась только психотерапия, провели в больнице за этот период наблюдения в два раза больше времени, чем те, кому назначалась лекарственная терапия в комплексе с психотерапией. И это, несмотря на то что лечение, получаемое боль-

ными после первичного стационарирования, было одинаковым в обеих группах. Больные из группы, не получавшей никакого лечения, имели самые неблагоприятные результаты. Интересно, что положительные результаты были одинаковыми в группе больных, получавших электросудорожную терапию с последующей медикаментозной, и в группе, в которой все время проводилась только медикаментозная терапия. Критическим моментом описываемого исследования было обязательное для всех больных предварительное отсутствие лекарственных назначений в течение 6-12 месяцев. Сегодня такое невозможно по этическим соображениям.

Эта работа продемонстрировала, что электросудорожная терапия и антипсихотические препараты положительно влияют на дальнейшее течение болезни и то, что отказ от раннего лечения психотического состояния утяжеляет дальнейший прогноз болезни. Точный механизм отрицательных последствий отказа от ранней терапии остается неясным, но можно допустить следующее:

- Психотический эпизод может сам по себе вызвать какое-то *устойчивое повреждение*, повышая вероятность последующих эпизодов.
- *Деструктивное психотическое поведение* плюс *длительная госпитализация* необратимым образом отрицательно воздействуют на функционирование больного в обществе и семье.
- *Оба вышеприведенные соображения имеют важное значение для прогноза болезни.*

В другом исследовании (Greenblatt et al., 1965) у больных хронической шизофренией, которые постоянно находились в стационаре, сравнивались 4 варианта комбинации лекарственного лечения и социотерапии. Сначала больные были рандомизированно распределены на две группы — получающих и не получающих лекарственную терапию. Затем они были подразделены на подгруппы, где соответственно проводилась интенсивная или минимальная социотерапия [21]. После 6-месячного периода

наибольшее улучшение наблюдалось в двух группах, которые получали медикаментозные назначения (с или без социальной терапии). Спустя шесть месяцев проявилась тенденция к более быстрому улучшению в группе больных, получавших лекарства плюс интенсивную социальную терапию (33%), по сравнению с больными на лекарственной терапии, но с минимальным социотерапевтическим воздействием (23%). Те, кто получал интенсивную социотерапию без лекарств, спустя 6 месяцев дополнительно в течение полугода стали получать медикаментозные назначения. В итоге социотерапия без лекарств скорее затрудняла достижение улучшения. И даже при последующем добавлении медикаментов состояние этих больных никогда не улучшалось до такой степени, которая наблюдалась у больных, изначально принимавших лекарства плюс социотерапию (последняя комбинация не только положительно влияла на психотическую симптоматику, но и способствовала скорейшей выписке и адаптации больных в обществе).

СПОСОБЫ НАЗНАЧЕНИЯ ПРЕПАРАТОВ

Схема целенаправленного лечения

Действие профилактического лечения, возможно, связано не с предотвращением новых эпизодов, а скорее с лечением первых признаков их возникновения и ослаблением возможного дальнейшего ухудшения. В этом смысле альтернативным вариантом поддерживающей терапии может быть назначение лекарств в случае появления ранних признаков обострения при условии тщательного наблюдения за больным. К сожалению, во многих случаях обострение начинается внезапно и сомнительно, что при таком остром начале можно остановить развивающийся эпизод. Однако в некоторых случаях обострению психотической симптоматики в течение 1—2 недель предшествуют продромальные симптомы.

При целенаправленном лечении фармакотерапия задействуется только при появлении

продромальных явлений за несколько дней или недель до формирования картины обострения. К такой неспецифической симптоматике относятся:

- *Чрезмерная тревога, дисфория*, эмоциональная лабильность.
- *Снижение интересов, уменьшение активности, сомнения и разочарования* относительно своих перспектив.
- *Ухудшение внимания, чрезмерная погруженность в мир собственных представлений, изменения темпа мышления, появление иллюзорного восприятия.*
- *Выраженные, значительные отвлечения в речи, эксцентричность в поведении.*
- *Кошмарные сновидения.*

Схема целенаправленного лечения предполагает, что эти симптомы используются как повод для возобновления медикаментозной терапии, что позволяет избежать постоянного применения антипсихотических препаратов. Трудность при этом состоит в том, что предполагаемый постоянный мониторинг состояния функциональной системы или органа (в данном случае головного мозга) — это наблюдение за уже расстроеным состоянием.

Сравнение альтернативных схем поддерживающего лечения (постоянного и целенаправленного) приводилось в четырех работах с использованием двойного слепого метода. В работе Jolley и соавт. (1989, 1990) сообщалось, что в контрольной группе при постоянном лечении обострение возникло у 3 из 25 больных (госпитализировано двое) [22, 23]. Напротив, в группе целенаправленной терапии из 24 больных обострение возникло у 12 человек, а госпитализировано было 8. Hertz и соавт. (1990) проводили сравнение постоянной и целенаправленной терапии у более чем 100 больных и обнаружили большее число обострений в последней группе [24]. Они также статистически продемонстрировали преимущества метода постоянной терапии. В 1991 г. Hertz и соавт. изучали новую группу больных и обнаружили, что у 15 из 50 больных, получавших целенаправленную терапию, возникло обо-

острение (12 госпитализировано). Обострение появилось только у 8 (3 госпитализировано) больных из 51, получавших постоянную терапию [25].

В 1991 г. Gaebel и соавт. в своих тезисах сообщили о проведенном в Германии мульти-центровом 2-летнем исследовании с использованием рандомизированного назначения больным постоянной поддерживающей терапии, кризисной терапии и ранней интенсивной терапии [26]. Для окончательного анализа из 364 больных было отобрано 159. Обострение развилось у 23% больных при постоянной терапии, у 63% больных при кризисной терапии и у 45% при ранней интенсивной терапии. При проведении ранней интенсивной терапии было использовано значительно большее количество лекарств, чем при лечении способом кризисной терапии, которая являлась вариантом целенаправленного лечения с использованием низких дозировок антипсихотических препаратов при появлении продромальных симптомов. Наш анализ опубликованных данных показал существенную статистическую разницу в результатах лечения при среднем уровне частоты обострений в 25% у больных при постоянной терапии и 50% в группах целенаправленного лечения.

Carpenter и соавт. (1990) провели аналогичное сравнительное открытое исследование [27]. Среди 57 больных, которым проводили целенаправленное лечение, обострение возникло в 53% случаев, в группе постоянной терапии (59 больных) — 36%. Анализ выживаемости в обеих группах показал, что схема постоянного лечения была более эффективной, показатель обострений при этом составил 1,6 против 3,18 в случае целенаправленной терапии.

Выборочные данные трех опубликованных работ показали, что в группе постоянной терапии требовали госпитализации 23% больных, а при проведении целенаправленной терапии — 38% (статистически значимая разница, среднее квадратическое отклонений равно 6,7; $df=1$; $p=0,01$). **В общем, все четыре контролируемых исследования показали значительно меньшую эффективность целенаправленной терапии.**

Одним из альтернативных вариантов поддерживающего лечения является постоянное применение антипсихотического препарата в низких дозировках (в/м или пероральных), которые повышаются только при появлении продромальных признаков. Научные исследования показывают, что стандартные дозировки более эффективны, чем низкие. Однако прежде чем приступить к новому подходу, врач должен учесть большое число дополнительных факторов.

В настоящее время известно 4 исследования по оценке взаимоотношения дозировки и клинической реакции при поддерживающей терапии депо препаратами (см. разд. "Препараты длительного действия" в этой главе). В большинстве исследований за стандартную принималась дозировка *E* 25 мг флуфеназин-деканата, назначаемого в/м каждые две недели. Наиболее низкие дозировки, которые использовали Капе с сотр. (1983), составляли 1,25-5 мг препарата [28]. В их исследовании у 3 из 64 больных, принимавших стандартные дозировки, развилось обострение, тогда как на низких дозировках обострение возникло у 26 из 62 больных. Marder и др. (1987) сравнивали использование стандартных дозировок в 25 мг и низких в 5 мг, но последние при появлении ранних признаков обострения могли быть увеличены [29]. При использовании стандартных дозировок обострение возникло у 10 больных, а 21 оставались в благополучном состоянии, при низких дозировках - 22 и 13 соответственно. При появлении ранних признаков обострения во второй группе дозировки увеличивались, что в результате приводило к исчезновению различий в показателях обеих групп. Hogarty и др. (1988) проводили сравнение между дозировкой в 25 мг и 3,8 мг в среднем. Они обнаружили статистически недостоверную разницу между двумя группами [30]. В первой группе обострения возникли у 6 больных и 19 оставались вне обострения. В группе, где использовались низкие дозировки, обострение наблюдалось у 9 больных, без обострения продолжал лечение 21 больной.

Johnson и др. (1987) использовали в подобной работе флупентиксол-деканат с низкими дозировками, примерно эквивалентными использованным в исследованиях Hogarty и Marder [31]. За 18-месячный период в группе из 31 больного, принимавших стандартные дозировки, обострение возникло у 4 больных, а среди 28 больных, получавших половинные дозировки, обострение перенесли 12. Davis и др. оценивали число обострений за 6-месячный период в группах больных, получавших ежемесячно га-лоперидол-деканат в дозировках 25, 50, 100 и 200 мг [32]. Наименьшее число обострений было отмечено в группе больных, получавших ежемесячно дозировку в 200 мг. **Обобщенный анализ всех работ показывает увеличение числа обострений по мере использования меньших дозировок с вероятным существованием пороговой, минимально эффективной терапевтической дозировки, которая, по-видимому, несколько выше наименьшей из использованных в этих работах дозировок.**

При назначении больным дозировки, несколько меньшей, чем стандартная, уровень обострений увеличивается незначительно, но при этом существенно уменьшается частота осложнений. При дальнейшем снижении дозировки уровень обострений резко повышается. Сложность заключается еще и в том, что необходимые дозировки у различных больных могут отличаться друг от друга. Единственным компромиссным решением вышеизложенной проблемы для практического врача является путь проб и ошибок. В некоторых работах показано, что при использовании дозировок, меньших, чем стандартные, но при этом достаточно высоких, появление признаков обострения легко купируется амбулаторно незначительным увеличением дозы. При появлении ранних признаков обострения в дополнение к депо препаратам можно использовать пероральные формы, так как фармакокинетика препаратов длительного действия предполагает достижение устойчивой концентрации вещества в течение месяцев (см. также разд. "Фармакокинетика/Концентрация препарата в плазме крови" ниже в этой главе). Пероральные формы позволяют

достичь этого состояния концентрации лекарства за несколько дней. В большинстве случаев во избежание выраженных осложнений мы рекомендуем лечение больных с использованием минимально эффективных дозировок, даже если это слегка повышает вероятность обострения. Подобная тактика лечения чаще всего не требует госпитализации и не ведет к существенному ухудшению социальных функций больного. В заключение хотелось бы подчеркнуть, что при выборе схемы лечения, врач должен учитывать несколько факторов, включая:

- Проблему формирования *дисфортического реагирования* как варианта осложнения медикаментозного лечения.
- *Обострения амбулаторного уровня.*
- Вероятность возникновения *тяжелых обострений.*
- Отдаленный риск формирования *поздней дискинезии.*
- Вероятность *суицидальной попытки* при возникновении обострения.
- Вероятность *соблюдения больным рекомендованного терапевтического режима* при пероральном приеме в сравнении с парентеральным назначением депо препаратов.

Осложнения

Постпсихотическая депрессия

Необходимо различать больных с выраженной негативной симптоматикой и безремиссионным (или с частичной внутрибольничной ремиссией) течением от больных, у которых в состоянии ремиссии возникает депрессивное состояние. Siris и др. (1987) отобрали для исследования больных шизофренией, у которых после завершения психотического эпизода развилось депрессивное расстройство, потребовавшее дальнейшего лечения антидепрессантами [33]. В двойном слепом исследовании 33 больным на фоне поддерживающей терапии антипсихотическими средствами дополнительно рандомизировано назначались антидепрессанты или плацебо. Согласно общим показателям подшкал депрессии результаты терапии были

выше у больных, получавших оба типа психотропных препаратов ($p=0,020$, метод Фишера), но при этом показатели подшкал психотической симптоматики и побочных эффектов не различались. Siris и др. (1990) провели катам-нестическое исследование группы больных, получавших до этого лечение антидепрессантами с последующим поддерживающим лечением флуфеназин-деканоатом, бензтропином и дополнительно имипрамином [34]. После шести месяцев часть из них вместо имипрамина стала получать плацебо, а остальные продолжали принимать прежние назначения до одного года. Депрессивное состояние вскоре возобновилось у всех шести больных, переведенных на плацебо, и только у двух из восьми больных, продолжавших принимать имипрамин ($p=0,009$). Обострившуюся депрессивную симптоматику удалось купировать после возобновления приема антидепрессанта. Johnson (1981) наблюдал 50 больных шизофренией в ремиссии, которым в течение пяти недель назначались плацебо или нортриптилин [35]. В группе плацебо депрессивная симптоматика не наблюдалась только в 8% случаев, а среди больных, принимавших антидепрессант — в 28%. Prusoff и др. (1979) наблюдали 40 амбулаторных больных шизофренией с сопутствующей депрессивной симптоматикой, которым в дополнение к поддерживающей терапии перфеназином назначался амитриптилин или плацебо [36]. В целом влияние на депрессивную симптоматику было незначительным, но при этом возникло впечатление, что ухудшилась психотическая симптоматика.

В заключение можно говорить о купировании депрессивных включений с помощью дополнительной антидепрессивной терапии, но эта схема малоэффективна для больных с негативными симптомами, сформировавшимися в результате длительного течения болезни.

Сверхчувствительные психотические состояния

Сверхчувствительные (к отмене терапии) психозы описываются как мгновенное возобновление психотической симптоматики при отмене долгосрочного нейролептического лечения.

Таблица 5.20.
Критерии сверхчувствительного психотического состояния

Критерии включения

Предыдущее лечение нейролептиками или антипсихотическими препаратами в течение как минимум 6 месяцев

Совпадение момента возникновения психотического состояния со временем отмены или уменьшения назначений

или

Отмена или уменьшение назначений не проводилась, но у больных повышается частота обострений или проявляются симптомы повышения толерантности к действию антипсихотических препаратов

Критерии исключения

Больные, находящиеся в остром периоде заболевания

Больные с непрерывным психотическим состоянием, устойчивым к лечению нейролептиками

Соответствующие диагностические критерии (Chouinard, Steinberg, 1984) приводятся в адаптированном виде в табл. 5.20, более полное описание больных, соответствующих этим критериям, изложено в работах Hunt и др. [37, 38].

Это явление предположительно связано с перенастройкой дофаминовых рецепторов в тех проводящих путях, которые ответственны за формирование психотической симптоматики. Эти представления аналогичны гипотезе формирования поздней дискинезии, в которой указывается на повышенную чувствительность дофаминергических рецепторов в связи с их блокадой нейролептиками в стриарной системе. Так же как, и поздняя дискинезия, обострение психотической симптоматики, возможно, вызывается резкой отменой препаратов.

Подобные больные с указанием на раннее возникновение обострения при отмене лечения, описывались в работах Peer (1991) и Singh и др. (1990) [39, 40]. В связи с малочисленностью наблюдений (всего 10 больных в обоих исследованиях) трудно было с уверенностью говорить об ожидаемом увеличении частоты обострений свыше обычных 10% в течение первого месяца после перевода на плацебо. Имен-

но объективное *увеличение частоты обострений* или ухудшение симптоматики свыше обычного позволило бы на практике подтвердить существование психопатологических состояний такой природы. Мы считаем эту гипотезу недоказанной, хотя клиницист должен помнить о вероятности подобных состояний.

Постоянная поддерживающая терапия умеренными дозировками антипсихотических препаратов является лучшим способом предотвращения обострений у психотических больных. Теоретически малые дозировки типичных нейролептиков должны уменьшать вероятность формирования поздней дискинезии, но на практике это не находит подтверждения. Слишком же низкие дозировки значительно повышают частоту обострений, что, в свою очередь, требует применения активной терапии высокими дозировками, а также со временем приводит к формированию более выраженных психопатологических состояний, на которые медикаментозное лечение может уже и не оказывать действия. Свойство новых атипичных антипсихотических препаратов практически не вызывать экстрапиримидные расстройства (и, возможно, позднюю дискинезию) делает их средством первого выбора при лечении больных, способных при пероральных назначениях соблюдать терапевтический режим. Использование той или иной схемы поддерживающей терапии должно проводиться с учетом ее отдаленных последствий, чтобы свести к минимуму тяжелые осложнения (поздняя дискинезия, психотические состояния, вызванные терапевтической сверхчувствительностью). Практическое решение всегда является компромиссом между повышенной вероятностью формирования поздней дискинезии при стандартных дозировках и более высоким уровнем частоты обострений при низких дозировках. Изменение поведения психотического больного, вызванное обострением, нарушает его социальное функционирование и в экстремальном выражении может приводить к актам насилия или суицидальным действиям. В связи с этим врачу необходимо всегда представлять

степень социально-экономических потерь при недостаточности поддерживающей терапии. Можно добавить, что применение психосоциальных реабилитационных мероприятий повышает уровень жизни больного и положительно

влияет на эффективность медикаментозной терапии. На рис. 5.10 приведена рекомендуемая схема поддерживающей терапии у имеющих обострения психотических хронически больных [41, 42].

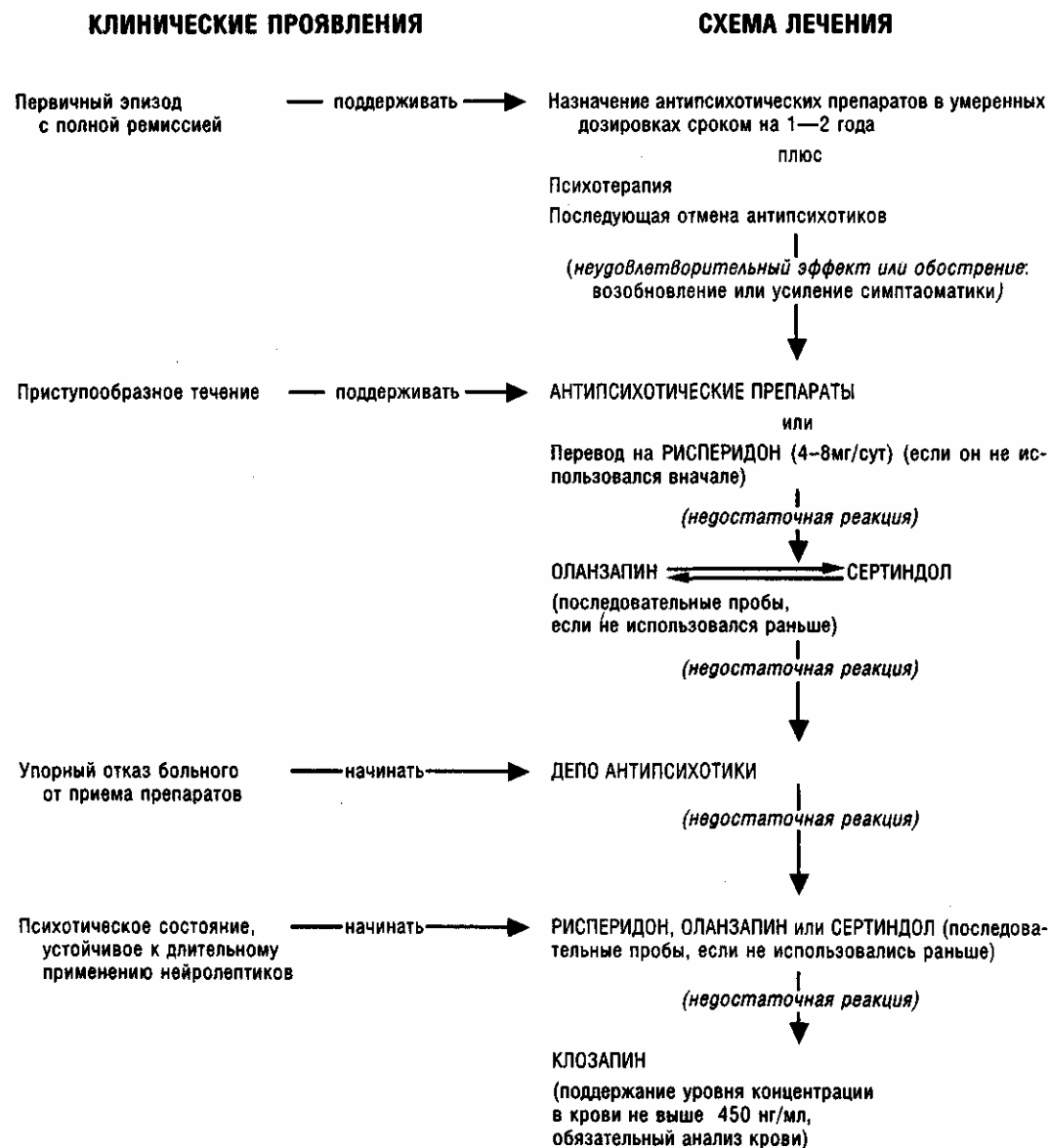


Рис. 5.10. Схема поддерживающего лечения при хронических психотических расстройствах

ЛИТЕРАТУРА

1. Hogarty GE, Goldberg SC. Collaborative study group. Drug and sociotherapy in the aftercare of schizophrenic patients. One-year relapse rates. *Arch Gen Psychiatry* 1973; 28: 54-64.
2. Caffey EM, Diamond LS, Frank TV, et al. Discontinuation or reduction of chemotherapy in chronic schizophrenics. *J Chronic Dis* 1964; 17:347-358.
3. Clark ML, Huber W, Serafetinides EA, Colmore JP. Pimozide (Orap). A tolerance study. *Clin Trial J* 1971; 2(Suppl): 25-32.
4. Clark ML, Huber W, Hill D, et al. Pimozide in chronic outpatients. *Dis Nerv Sys* 1975; 36:137-141.
5. Davis JM, Dysken MW, Haberman SJ, Javaid J, Chang S, Killian G. Use of survival curves in analysis of antipsychotic relapse studies. In: Cattabeni F, Racogni G, Spano P, eds. *Long-term effects of neuroleptics (Adv Biochem Psychopharmacol, Vol. 2)* New York: Raven Press, 1980:471-481.
6. Prien RF, Cole JO, Belkin NF. Relapse in chronic schizophrenics following abrupt withdrawal of tranquilizing medication. *Br J Psychiatry* 1969; 115:679-686.
7. Hogarty GE, Ulrich RF, Mussare F, Aristigueta H. Drug discontinuation among long-term successfully maintained schizophrenic outpatients. *Dis Nerv Sys* 1976; 37:494-500.
8. Hogarty GE, Ulrich RF. Temporal effects of drug and placebo in delaying relapse in schizophrenic outpatients. *Arch Gen Psychiatry* 1977; 34:297-301.
9. Mattes JA. Clozapine for refractory schizophrenia: an open study of 14 patients treated up to 2 years. *J Clin Psychiatry* 1989; 50: 389-391.
10. Inanaga K, Miura C, Kuniyoshi M, et al. The effect of combination therapy of risperidone in the treatment of schizophrenia. The relationship between the clinical efficacy and the plasma level of monoamine metabolites. *Jpn J Neuropsychopharmacol* 1993; 15:617-631.
11. Tollefson GD. Clinical experience with long-term continuation treatment with olanzapine. Presented at the World Psychiatric Association meeting, Madrid, Spain, September 23-28, 1996.
12. Nabulski AA, Braus AJ, Mack RJ, et al. Reduction of hospital days in sertindole treated patients-one year findings. Presented at the 156th Annual Meeting of the American Psychiatric Association, New York, NY, May 1996.
13. Daniel DG, Schmitz PJ, Holgate KL, et al. Two open-label, long-term safety studies of sertindole. Presented at the 156th Annual Meeting of the American Psychiatric Association. New York, NY, May 1996.
14. Goldberg SC, Schooler NR, Hogarty GE, Roper M. Prediction of relapse in schizophrenic outpatients treated by drug and sociotherapy. *Arch Gen Psychiatry* 1977; 34: 171-184.
15. Prien RF, Cole JO. High dose chlorpromazine therapy in chronic schizophrenia. Report of National Institute of Mental Health Psychopharmacology Research Branch Collaborative Study Group. *Arch Gen Psychiatry* 1968; 18:482-495.
16. Prien RF, Levine J, Switalski RW. Discontinuation of chemotherapy for chronic schizophrenics. *Hosp Community Psychiatry* 1971; 22:4-7.
17. Morgan R, Cheadle J. Maintenance treatment of chronic schizophrenia with neuroleptic drugs. *Acta Psychiatr Scand* 1974; 50: 78-85.
18. Davis JM, Marder JT, Kane JM. Antipsychotic drugs. In: Kaplan HI, Saddock BJ, eds. *Comprehensive textbook of psychiatry*. 5th ed. Vol. 2. Baltimore: Williams & Wilkins, 1989: 1591-1626.
19. May PRA, Tuma AH, Dixon WJ. Schizophrenia. A follow-up study of results of treatment. I. Design and other problems. *Arch Gen Psychiatry* 1976; 33:474-478.
20. May PRA, Tuma AH, Yale C, Potepan P, Dixon WJ. Schizophrenia — a follow-up study of results of treatment. II. Hospital stay over two to five years. *Arch Gen Psychiatry* 1976; 33: 481-486.
21. Greenblatt M, Solomon MH, Evans AS, Brooks GW, eds. *Drug and social therapy in chronic schizophrenia*. Springfield, IL Charles C Thomas, 1965.
22. Jolley AG, Hirsch SR, McRink A, Manchanda R. Trial of brief intermittent neuroleptic prophylaxis for selected schizophrenic outpatients: clinical outcome at one year. *Br Med J* 1989; 298: 985-990.
23. Jolley AG, Hirsch SR, Morrison E, McRink A, Wilson L. Trial of brief intermittent neuroleptic prophylaxis for selected schizophrenic outpatients: clinical and social outcome at two years. *Br Med J* 1990; 301: 837-842.
24. Herz MI, Glazer WM, Mostert MA, Sheard MA, Szymanski HV. Intermittent vs. maintenance medication in schizophrenia. Two year results. *Clin Neuropharmacol* 1990; 13(Suppl 2): 426-427.
25. Herz MI, Glazer WM, Mostert MA, et al. Intermittent vs. maintenance medication in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 1991; 48: 333-339.

26. Gacbel W, Kopcke W, Linden M, et al. 2-Year outcome of intermittent vs. maintenance neuroleptic treatment in schizophrenia. *Schiz Res* 1991; 4:288.
27. Carpenter WT, Hanlon TE, Heinrichs DW, et al. Continuous versus targeted medication in schizophrenic outpatients: outcome results. *Am J Psychiatry* 1990; 147 (9): 1138-1148.
28. Kane JM, Rifkin A, Woerner M, et al. Low-dose neuroleptic treatment of outpatient schizophrenics. 1. Preliminary results for relapse rates. *Arch Gen Psychiatry* 1983; 40: 893-896.
29. Marder SR, Van Putten T, Mintz J, Lebell M, Mc-Kenzie J, May PRA. Low- and conventional dose maintenance therapy with fluphenazine decanoate. Two-year outcome. *Arch Gen Psychiatry* 1987; 44: 518-521.
30. Hogarty GE, McEvoy JP, Munez M, et al. Dose of fluphenazine, familial expressed emotion, and outcome in schizophrenia. Results of a two-year controlled study. *Arch Gen Psychiatry* 1988; 45:797-805.
31. Johnson DAW, Ludlow JM, Street K, Taylor ROW. Double-blind comparison of half-dose and standard-dose flupenthixol decanoate in the maintenance treatment of stabilized outpatients with schizophrenia. *Br J Psychiatry* 1987; 151:634-638.
32. Davis JM, Kane JM, Marder SR, et al. Dose response of prophylactic antipsychotics. *J Clin Psychiatry* 1993; 54 (Suppl): 24-30.
33. Siris SG, Morgan V, Fagerstrom R, Rifkin A, Cooper TB. Adjunctive imipramine in the treatment of postpsychotic depression: a controlled trial. *Arch Gen Psychiatry* 1987; 42: 533-539.
34. Siris SG, Mason SE, Beranzohn PC, Alvir JM, McCorry TA. Adjunctive imipramine maintenance in post-psychotic depression/negative symptoms. *Psychopharmacol Bull* 1990; 26: 91-94.
35. Johnson DAW. Studies of depressive symptoms in schizophrenia. *J Psychiatr* 1981; 139: 89-101.
36. Prusoff BA, Williams DH, Weissman MM, Astra-cha BM. Treatment of secondary depression in schizophrenia. A double-blind, placebo-controlled trial of amitriptyline added to perphenazine. *Arch Gen Psychiatry* 1979; 36: 569-575.
37. Chouinard G, Steinberg S. New clinical concept on neuroleptic-induced supersensitivity disorders. In: Stancer HC, Garfinkel PE, Rakoff VM, eds. *Guidelines for use of psychotropic drugs*. New York: Spectrum Publications, 1984: 205-227.
38. Hunt JL, Singh H, Simpson GM. Neuroleptic-induced supersensitivity psychosis: retrospective study of schizophrenic inpatients. *J Clin Psychiatry* 1988; 49: 258-261.
39. Peet M. Supersensitivity psychosis [Letter]. *J Clin Psychiatry* 1991; 52:90.
40. Singh H, Hunt JL, Vitiello B, Simpson GM. Neuroleptic withdrawal in patients meeting criteria for supersensitivity psychosis. *J Clin Psychiatry* 1990; 51: 319-321.
41. Davis JM, Janicak PG, Ayd FA, Preskorn SH. Advances in the pharmacotherapy of psychotic disorders. In: Janicak PG, ed. *Principles and practice of psychopharmacotherapy update 1*. Baltimore, MD: Williams & Wilkins, 1994.
42. Ayd FJ, Janicak PG, Davis JM. Advances in the pharmacotherapy of psychotic disorders II: the novel antipsychotics. In: Janicak PG, ed. *Principles and practice of psychopharmacotherapy update 5*. Baltimore, MD: Williams & Wilkins, 1997.

Антипсихотические препараты длительного действия

Антипсихотическими депо препаратами принято считать те препараты, однократное назначение которых создает в тканях организма терапевтически эффективную концентрацию на период как минимум в одну неделю [1, 2]. Медленное высвобождение активного лекарства достигается тем, что в этой форме основное

действующее вещество соединяется с жирной кислотой (деcanoиновая кислота). Алкогольная группа антипсихотического вещества под воздействием кислоты превращается в сложный эфир — липофильное соединение с повышенной растворимостью в жире. Масло, чаще всего кунжутное, используется как основа инъекци-

онного раствора, в котором фармакологически инактивный эфир после введения гидролизуется под действием тканевых эстераз, постепенно высвобождая действующее соединение.

Депо препараты показаны больным, перенесшим несколько обострений, а также тем, кто не способен соблюдать терапевтический режим. Очень часто обострение возникает в связи с тем, что больной произвольно прекращает прием пероральных препаратов. Поэтому длительное действие депо препаратов является их основным преимуществом в фармакопрофилактике болезни [3]. В открытых испытаниях было показано, что состояние многих больных, не проявлявших положительной реакции на лечение антипсихотиками *per os*, существенно улучшилось при переводе на в/м назначения депо препаратов. Это улучшение в основном связано с тем, что больные раньше не соблюдали режим приема лекарств, но также существует вероятность, что у части больных мог происходить очень быстрый обмен пероральных препаратов (значительный первичный метаболизм), при котором лекарственное вещество не достигало адекватной концентрации в плазме крови.

Эти формы выпуска антипсихотических препаратов имеют огромное значение в амбулаторной практике, но иногда они с успехом применяются также и в стационарных условиях. Необходимо всегда учитывать фармакокине-

тические особенности инъекционных препаратов длительного действия, в частности, время достижения состояния устойчивой концентрации (3-4 месяца), что имеет значение для решения вопроса о наращивании их дозирования

ТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ

В табл. 5.21 приведены данные шести рандомизированных двойных слепых исследований частоты обострений при приеме антипсихотических пероральных или депо препаратов [3-8]. Несмотря на неоднородность полученных результатов, в трех работах продемонстрированы достаточно существенные различия между двумя терапевтическими режимами. Например, в одном из исследований при применении флуфеназина частота обострений при пероральном приеме составила 3% больных в месяц и 1% — при инъекции депо. По результатам трех исследований существенные различия не были обнаружены, хотя, возможно, при этом в наблюдаемых группах больные были более склонны соблюдать режим пероральных назначений. Согласно методике Mantel-Haenszel, обобщенные данные этих исследований свидетельствуют о значительно меньшем проценте обострений при назначении депо препаратов (среднее квадратическое отклонение равно 13,5; $p < 0,0002$). Это также подтверждается исследованиями

Таблица 5.21.

Различия в частоте обострений при приеме пероральных и депо препаратов*

Исследование	Число больных	Длительность исследования	Число, обострений, %		Различие • (пероральные минус депо), %
			при пероральных назначениях	при депо назначениях	
Crawford и Forest	29	40 недель	27	0	27
Del Guidice et al. (1975)	82	1 год	91	43	48
Rifkin et al. (1977)	51	1 год	11	9	2
Falloon et al. (1978)	41	1 год	24	40	-16
Hogarty et al. (1979)	105	2 года	65	40	25
Schooler et al. (1979)	214	1 год	33	24	9

Mantel-Haenszel: $p < 0,0002$.

* Адаптировано по: Daw's JM, Andriukaitis S. The natural course of schizophrenia and effective maintenance drug treatment. *J Clin Psy-chopharmacol* 1986; 6: 2s-10s.

Johnson и др. (1979, 1983, 1990) с подобранным контролем, а также работами Marriott и Hier (1976), Tegeler и Lehman (1981), Freeman (1980), которые использовали так называемый зеркальный контроль (обострение у одних и тех же больных сначала на пероральных препаратах, а в последующем на депо) [9-14].

В нескольких лонгитудинальных исследованиях обнаружено также, что обострения появляются у прежде клинически стабилизированных больных при переводе с флуфеназин-депо на пероральную форму препарата [15]. Исследования с зеркальным контролем указывают на то, что по сравнению с пероральной формой флуфеназин-депо в большей степени снижает число обострений и сокращает общее число дней госпитализации. В этом перекрестном исследовании больные последовательно получали пероральные и депо препараты с соответствующей оценкой результатов применения каждой из схем.

Достаточно сложная форма протокола исследования требовала включения только тех больных, которые выражали осведомленное согласие с лечением и поэтому соблюдение ими режима не вызывало сомнений. При этом также мог наблюдаться эффект *Hawthorne*, когда заинтересованность исследователя передается больному, вследствие чего он более ответственно относится к приему препаратов. Часто проведение научных исследований совпадает с лучшей организацией медицинского обслуживания, что вызывает у больного более грамотное отношение к своему заболеванию и лечению. Такая повышенная мотивировка больного в приеме назначений может подчас несколько исказить фактические различия в эффективности пероральных и депо препаратов.

СТАНДАРТНЫЕ ДЕПО ПРЕПАРАТЫ

Флуфеназин

Флуфеназин в форме депо эффективнее, чем плацебо, предотвращает обострения у больных шизофренией. Но его преимущества по сравнению с пероральной формой не столь очевид-

ны. Так, в работе Rifkin и др. при катамнестическом наблюдении было показано, что в течение 1 года 63% больных, принимавших плацебо, перенесли обострение, тогда как среди больных, получавших инъекции флуфеназин-депо, — только 5%, а пероральную форму — 4% [5]. В исследовании Shooler и др. также не было обнаружено значимой разницы в частоте обострений при применении флуфеназин-депо и его пероральной формы (24% и 33% соответственно) [16]. С другой стороны, как минимум в двух контролируемых испытаниях, проведенных в стационарных условиях, была продемонстрирована четкая разница в пользу депо формы по сравнению с пероральным флуфеназином (табл. 5.21).

Kape, Woerner и Sarantakos подчеркивают, что в некоторых исследованиях оценка потенциальных преимуществ флуфеназин депо может быть не вполне достоверной [17]. Возможно, в этих исследованиях недостаточно представлены больные, которые не склонны выполнять режим приема пероральных препаратов. Дополнительно надо учитывать, что обострение возникает спустя 3-7 месяцев после прекращения назначений и поэтому период наблюдения в 1 год может оказаться недостаточным для оценки относительной эффективности депо и пероральных антипсихотических препаратов.

В связи с этим Hogarty и др. 2 года наблюдали больных в процессе терапии флуфеназин-гидрохлоридом в/м или флуфеназин-деканоем в/м [7]. В течение первого года частота обострений в обеих группах практически не различалась (40% для гидрохлорида и 35% для деканоата). В течение второго года обострение среди тех больных, кто его не перенес в первый год, возникло у 42% больных, принимавших гидрохлорид, и только у 8% из принимавших деканоат. Хотя полученная разница не имела статистической значимости, она все же указывает на преимущество депо препарата в предотвращении у больных обострений в течение второго года лечения.

Флуфеназина энантат и деканоат не отличаются друг от друга по своей потенцированной™, эффективности и профилю побочных свойств. Этот нейролептик в форме деканоата

можно назначать в несколько меньших дозировках и чуть реже, потому что он обладает более длительным действием и является чуть более потенцированным, чем в форме энантиота. Возможно, в форме деканоата он более предпочтителен, так как при этом побочное действие проявляется несколько реже.

Дозировка

Постоянная дозировка флуфеназина в форме депо с самого начала должна выбираться с учетом того, что для достижения устойчивой концентрации может потребоваться несколько месяцев. В течение первого этапа лечения препаратом в форме депо в период достижения требуемого уровня концентрации бывает необходимым добавление пероральной формы флуфеназина. Пероральная форма препарата также используется для временного купирования обострившейся психотической симптоматики до того момента, когда при следующем планируемом введении депо препарата можно будет ввести его большую дозу. Дополнительная симптоматическая терапия, уменьшение дозировки или увеличение времени между инъекциями требуются в том случае, если дозировка депо препарата слишком высокая, на что указывает появление длительно существующих побочных эффектов. Основной целью при этом является подбор минимально эффективной поддерживающей дозировки с обязательным учетом того, что слишком низкая дозировка может увеличивать риск возникновения рецидивов и повторных госпитализаций [18]. И наоборот, слишком высокая дозировка может быть связана с риском нежелательных побочных эффектов, что способствует формированию отрицательного отношения больного к предложенному терапевтическому режиму.

Галоперидол

Галоперидол-деканат — депо препарат, сопоставимый по эффективности со стандартной пероральной формой [19-22]. Он назначается раз в месяц и в несколько меньшей степени по сравнению с флуфеназин-депо вызывает экстрапирамидную симптоматику.

Во время нескольких открытых клинических испытаний по изучению его эффективности, фармакокинетики, безопасности и побочного действия галоперидол-деканат применялся при лечении сотен хронически больных шизофренией. Продолжительность клинических испытаний была от 4 месяцев до 2 лет с дозировками препарата от 25 до 500 мг, назначаемых 1 раз в каждые 4 недели. Результаты этих исследований подтвердили, что галоперидол в форме депо:

- По *эффективности купирования психотической симптоматики* у хронически больных шизофренией не уступает пероральной форме галоперидола и другим пероральным антипсихотическим средствам, а также флуфеназин-депо.
- Не приводит к значительным клиническим изменениям в *гематологических или биохимических* показателях.
- Вызывает формирование устойчивой *концентрации в плазме крови*, которая постепенно уменьшается в два раза ко времени следующей инъекции.
- Не увеличивает и, возможно, даже уменьшает частоту появления *экстрапирамидных и других побочных явлений* по сравнению с пероральными формами этого препарата [22-28].

Дозировки

Расчет необходимой дозировки для депо препарата предполагает сопоставление с требуемой дозировкой препарата для перорального применения. Ранние исследования показали, что биодоступность перорального галоперидола равняется 60-70%. Ежемесячная дозировка галоперидола деканоата в 20 раз больше дневной дозировки для пероральной формы [23]. Например, если состояние больного стабилизировалось на ежедневной пероральной дозировке в 10 мг, то соответствующая ежемесячная дозировка деканоата должна быть 200 мг. Однако Капе и др. предлагают начинать лечение с более низкого соотношения 10-15:1 [29]. Дозировки обычно требуют корректировки* по результатам индивидуального реагирования больного и появления побочных симптомов; 1

Сравнение флуфеназин-депо и галоперидол-депо

В целом результаты сравнения препаратов с использованием двойного слепого метода свидетельствуют, что оба препарата являются эффективными средствами профилактики рецидивов в лечении хронически больных шизофренией. Kissling и др. оценивали флуфеназин и галоперидол в форме деканоата в шестимесячном двойном слепом исследовании 31 больного шизофренией [30]. Они обнаружили, что оба препарата были одинаково эффективны в предотвращении рецидивов, с небольшим преимуществом у галоперидол-деканата в связи с меньшим количеством вызываемых побочных эффектов и соответственно меньшей потребностью в антипаркинсонических препаратах. Wistedt сравнивал флуфеназин-деканат и галоперидол-деканат в двойном слепом исследовании на протяжении 20 недель у 51 больного шизофренией. Он не нашел никаких различий между двумя основными группами на основании оценки по шкале общих клинических изменений. В обеих группах в процессе проведения исследования было отмечено значительное улучшение состояния больных [31]. При этом в группе больных, леченных галоперидол-деканатом, по сравнению с больными, которым назначался флуфеназин-деканат, улучшение по показателям шкалы клинико-психопатологических признаков было несколько выше, а по шкале депрессивной симптоматики — ниже. Степень выраженности экстрапирамидной симптоматики в обеих группах была одинакова, однако в группе с назначением флуфеназин-деканата количество принимаемых антипаркинсонических препаратов было выше, что косвенно свидетельствует о большей выраженности возникших осложнений. Chouinard и др. рандомизированно назначали 12 амбулаторным больным шизофренией галоперидол-деканат или флуфеназин-деканат с дозировками в соотношении 3:1. Это двойное слепое исследование проводилось в течение 8-месячного периода и не показало никаких различий между двумя препаратами по качеству воздействия на психопатологическую

симптоматику, по формированию экстрапирамидных побочных явлений и по потребности в антипаркинсонических препаратах [32].

Флуфеназин-деканат в отличие от галоперидол-деканата может вызвать более острую экстрапирамидную симптоматику из-за феномена, известного как "демпинг дозы" — быстрое поступление в кровь незначительного количества препарата сразу после инъекции. Для галоперидол-деканата можно говорить о незначительной тенденции в плане большей эффективности в отношении шизофренической симптоматики, меньшей депрессогенности и меньшем риске возникновения экстрапирамидной симптоматики. Однако эта разница не отличается статистической значимостью и обнаруживалась не во всех исследованиях.

1. Comaty JE, Janicak PG. Depot neuroleptics. *Psychiatric Ann* 1987; 17: 491-496.
2. Knudsen P. Chemotherapy with neuroleptics. Clinical and pharmacokinetic aspects with a particular view to depot preparations. *Acta Psychiatr Scand* 1985; 322 (Suppl 72): 51-75.
3. del Guidice J, Clark WG, Gocka EF. Prevention of recidivism of schizophrenics treated with fluphenazine enanthate. *Psychosomatics* 1975; 16:32-36.
4. Crawford R, Forrest A. Controlled trial of depot fluphenazine in out-patient schizophrenics. *Br J Psychiatry* 1974; 124: 385-391.
5. Rifkin A, Quitkin F, Rabiner CJ, Klein DF. Fluphenazine decanoate, fluphenazine hydrochloride given orally, and placebo in remitted schizophrenics. 1. Relapse rates after one year. *Arch Gen Psychiatry* 1977; 34:43-47.
6. Falloon I, Watt DC, Shepherd M. A comparative controlled trial of pimozide and fluphenazine decanoate in the continuation therapy of schizophrenia. *Psychol Med* 1978; 8: 59-70.
7. Hogarty GE, Schooler NR, Ulrich R, Mussare F, Ferro P, Herron E. Fluphenazine and social therapy in the aftercare of schizophrenic patients. Relapse analyses of a two-year controlled study of fluphenazine decanoate and fluphenazine hydrochloride. *Arch Gen Psychiatry* 1979; 36:1283-1294.
8. Schooler NR, Levine J, Severe JB. NIMH-PRB collaborative fluphenazine study group. Depot fluphenazine in the prevention of relapse in schi-

- zophrenia: evaluation of a treatment regimen. *Psychopharmacol Bull* 1979; 15: 44-47.
9. Johnson DAW. Further observations on the duration of depot neuroleptic maintenance therapy in schizophrenia. *Br J Psychiatry* 1979; 135: 524-530.
 10. Johnson DAW, Pasterski JM, Ludlow JM, Street K, Taylor ROW. The discontinuance of maintenance neuroleptic therapy in chronic schizophrenic patients: drug and social consequences. *Acta Psy-chiatr Scand* 1983; 67: 339-352.
 11. Johnson DAW, Wright NF. Drug prescribing for schizophrenic outpatients on depot injections: repeat surveys over 18 years. *Br J Psychiatry* 1990; 156:827-834.
 12. Marriott P, Hiep A. A mirror image outpatient study at a depot phenothiazine clinic. *Aust N Z J Psychiatry* 1976; 10:163.
 13. Tegeler J, Lehmann E. A follow-up study of schizophrenic outpatients treated with depot neuroleptics. *Prog Neuropsychopharm* 1981; 5:79-90.
 14. Freeman H. Twelve years' experience with the total use of depot neuroleptics in a defined population. In: Cattabeni F, et al., eds. Long-term effects of neuroleptics (*Adv Biochem Psychopharmacol*). New York: Raven Press, 1980: 559-564.
 15. Davis JM, Andriukaitis S. The natural course of schizophrenia and effective maintenance drug treatment. *J Clin Psychopharmacol* 1986; 6 (Suppl 1): 2S-10S.
 16. Schzooler NR, Levine J, Severe JB, et al. Prevention of relapse in schizophrenia. An evaluation of fluphenazine decanoate. *Arch Gen Psychiatry* 1980; 37: 16-24.
 17. Kane JM, Woerner M, Sarantakos S. Depot neuroleptics: a comparative review of standard, intermediate, and low-dose regimens. *J Clin Psychiatry* 1986; 47 (Suppl): 30-33.
 18. Kane JM. The use of depot neuroleptics: clinical experience in the United States. *J Clin Psychiatry* 1984; 45: 5-12.
 19. Zissis NP, Psaras M, Lyketsos G. Haloperidol decanoate, a new long-acting antipsychotic, in chronic schizophrenics: double-blind comparison with placebo. *Curr Ther Res* 1982; 31: 650-655.
 20. Viukari J, Salo H, Lamminsivu U, Gordin A. Tolerance and serum levels of haloperidol during parenteral and oral haloperidol treatment in geriatric patients. *Acta Psychiatr Scand* 1982; 65:301-308.
 21. Zuardi AW, Giampietro AC, Grassi ER, et al. Double-blind comparison between two forms of haloperidol. An oral preparation and a new depot decanoate in the maintenance of schizophrenic patients. *Curr Ther Res* 1983; 34: 253-261.
 22. Nair NPV, Suranyi-Cadotte B, Schwartz G, et al. A clinical trial comparing intramuscular haloperidol decanoate and oral haloperidol in chronic schizophrenic patients: efficacy, safety, and dosage equivalence. *J Clin Psychopharmacol* 1986; 6 (Suppl 1): 30S-37S.
 23. Deberdt R, Elens P, Berghmans W, et al. Intramuscular haloperidol decanoate for neuroleptic maintenance therapy. Efficacy, dosage schedule and plasma levels. An open multicenter study. *Acta Psychiatr Scand* 1980; 62 (4): 356-363.
 24. Reyntjens AJM, Heykants JJP, Woestenborghs RJH, Gelders YG, Aerts TJ. Pharmacokinetics of haloperidol decanoate. A 2-year follow-up. *Int Phar-macopsych* 1982; 17 (4): 238-246.
 25. Gelders YG, Reyntjens AJM, Ash CW, Aerts TJ. 12-month study of haloperidol decanoate in chronic schizophrenic patients. *Int Pharmacopsych* 1982; 17 (4): 247-254.
 26. Suy E, Woestenborghs R, Heykants J. Bioavailability and clinical effect of two different concentrations of haloperidol decanoate. *Curr Ther Res* 1982; 31: 982-991.
 27. Youssef HA. A one-year study of haloperidol decanoate in schizophrenic patients. *Curr Ther Res* 1982; 31: 976-981.
 28. Bucci L, Marini S. Haloperidol decanoate in chronic schizophrenic patients. *Curr Ther Res* 1985; 37:1091-1097.
 29. Kane JM. Dosage strategies with long-acting injectable neuroleptics, including haloperidol decanoate. *J Clin Psychopharmacol* 1986; 6 (Suppl): 20S-23S.
 30. Kissling W, Moller HJ, Walter K, Wittmann B, Krueger R, Trenk D. Double-blind comparison of haloperidol decanoate and fluphenazine decanoate effectiveness, adverse effects, dosage and serum levels during a six months' treatment for relapse prevention. *Pharmacopsychiatry* 1985; 18: 240-245.
 31. Wistedt B, Persson T, Hellbom E. A clinical double-blind comparison between haloperidol decanoate and fluphenazine decanoate. *Curr Ther Res* 1984; 35: 804-814.
 32. Chouinard G, Annable L, Campbell W, Boisvert D, Bradwejn J. A double-blind, controlled clinical trial of haloperidol decanoate and fluphenazine decanoate in the maintenance treatment of schizophrenia. *Psychopharmacol Bull* 1984; 20 (1): 108-109.

Фармакокинетика/Концентрация препарата в плазме крови

К клинически важным аспектам фармакокинетики, связанным с практикой использования антипсихотических препаратов, относятся:

- *Качество абсорбции* в желудочно-кишечном тракте.
- Значительная величина *первичного метаболизма* в печени.
- *Последующее интенсивное выведение препаратов из системы общего кровотока* в связи со значительным экстрагированием при рециркуляции крови через печеночную систему.
- *Обширный объем распределения (V_D)* препаратов, связанный с их высокой липофильностью.
- *Средняя продолжительность периода полувыведения* около 20 ч.
- *Основной процесс выведения* препаратов из организма осуществляется путем печеночного метаболизма.
- *Образование активных метаболитов* с различными фармакологическими свойствами (некоторые, например мезоридазин, обладают большей терапевтической эффективностью, чем исходный препарат; некоторые, например сульфоксиды, не достигают головного мозга; некоторые обладают большей токсичностью, чем исходный препарат).

Антипсихотические препараты являются химически разнообразной группой лекарственных веществ, обладающих одним общим свойством — влияние на психотическую симптоматику. К сожалению, у значительной части больных не формируется адекватный клинический ответ на действие препаратов или у них могут развиваться побочные эффекты по типу острой экстрапирамидной симптоматики (ЭПС), различных отсроченных синдромов (например, поздняя дискинезия, дистония и т.д.) и, с меньшей степенью вероятности, более угрожающее жизни больного осложнение в виде нейролептического злокачественного синдрома (НЗС).

Измерение уровня концентрации препарата в плазме крови широко используется в клинической практике в целях достижения оптимальной клинической реакции у больного и сведения к минимуму побочных или токсических эффектов (например, в общесоматической медицине при применении фенитоина, дигоксина; в психиатрической практике — лития, трициклических антидепрессантов, вальпроата натрия) (см. гл. 3). Мониторинг концентрации препаратов в плазме крови необходим в связи со следующими обстоятельствами:

- *Значительная продолжительность периода* между временем введения препарата и появлением клинической реакции на него.
- *Значительные межиндивидуальные различия* в клинической реакции на одну и ту же дозу препарата при одном и том же диагнозе, что частично отражает различия в достигаемых уровнях концентрации препарата.
- *Возможность определения минимально эффективной дозировки.*
- *Возможность определения средней дозировки,* которая требуется для достижения необходимой концентрации (в тех случаях, когда существует положительная корреляция между уровнем устойчивой концентрации и требуемой дозировкой).

К сожалению, ряд методологических и клинических обстоятельств не позволили достигнуть такого же прогресса в мониторинге состояния устойчивой концентрации антипсихотических препаратов в плазме крови, как в случае с ТЦА. Основными трудностями, которые создают неопределенность в исследованиях, являются:

- *Недостаточность размеров выборки,* в особенности в случаях очень низкого или очень высокого значения уровня концентрации препарата.

- Включение в исследование больных, *резистентных к терапии, или неоднородных по клиническому состоянию, или не соблюдающих терапевтический режим.*
- *Произвольный (нерандомизированный) подбор* дозировок, основанный на клинической реакции, побочных эффектах или особенностях исходного состояния.
- *Сопутствующие назначения.*
- *Период наблюдения*, недостаточно продолжительный для того, чтобы клиническое действие проявилось в полной мере.
- Различное время забора *пробы крови.*
- *Неадекватные способы оценки* клинической реакции, а также неопределенный характер этой реакции.
- Наличие большого числа *активных метаболитов.*
- Неадекватность используемых *аналитических методов*, таких как радиорецепторные анализы (РРА).

ИССЛЕДОВАНИЯ С ФИКСИРОВАННОЙ ДОЗИРОВКОЙ

В то время как факт значительных индивидуальных различий уровня устойчивой концентрации препарата у больных с одинаковыми дозировками одних и тех же антипсихотических препаратов давно установлен, вопрос о существовании порогового значения (или диапазона) концентрации для проявления терапевтического действия или формирования побочных явлений остается открытым. Имеются, однако, данные ряда исследований с фиксированной дозировкой, которые свидетельствуют о возможном существовании линейной или иной зависимости между уровнем концентрации препарата в крови и клинической реакцией на него. К изученным препаратам относятся:

- Хлорпромазин [1].
- Флуфеназин [2, 3].
- 1) и флуоперазин [4].
- Тиотиксен [5].
- Пшоперидол [6-13].
- Клозапин [14].

Кроме того, существуют данные проспективных исследований с галоперидолом, когда с целью определения терапевтического порога значительное число больных в остром состоянии получали лекарство в дозировках, предназначенных для достижения определенных уровней концентрации в крови [15].

Хлорпромазин

Curry и др. обнаружили достаточно широкий диапазон терапевтически эффективных концентраций хлорпромазина в крови больных шизофренией, соответствующий определенным дозировкам препарата. При этом было установлено, что повышение или понижение дозировки на 50% обычно приводит соответственно к появлению побочных эффектов или обострению психотической симптоматики [16, 17]. Так, у одного из больных при дозировке 1900 мг/сут перорально назначаемого хлорпромазина отсутствовала клиническая реакция, но при понижении дозы на 1/3 и соответственном снижении уровня концентрации препарата в крови эта реакция была вполне удовлетворительной. Wode-Helgodt и др. проводили исследование уровня концентрации хлорпромазина в плазме крови у 44 больных шизофренией, получавших различные, но постоянные для каждого больного, дозировки препарата [1]. Они обнаружили, что уровень концентрации препарата в крови положительно коррелирует с клинической реакцией, и предположили, что пороговое значение концентрации составляет 40 нг/мл. Напротив, May и др. при наблюдении за 48 больными, получавшими фиксированные дозировки хлорпромазина (6,6 мг/кг в сутки), не обнаружили никакой зависимости между уровнем концентрации препарата в крови и клинической реакцией на него [18]. Важно обратить внимание на проблематичность исследования этого препарата в связи с существованием многочисленных метаболитов, которые обычно не учитываются в исследованиях.

Флуфеназин

Несколько исследовательских групп изучали уровень концентрации флуфеназина в крови

при использовании его в пероральной, парентеральной и депо формах. В одной из работ клиническая реакция рассматривалась как соразмерная среднему уровню концентрации флуфеназина. Авторы предложили считать верхней границей терапевтического диапазона Средний уровень концентрации препарата у трех больных, не проявлявших клиническую реакцию, который имел значение выше 2,8 нг/мл [3]. За нижнюю границу была принята концентрация ниже 0,2 нг/мл, которая наблюдалась у двух больных без клинической реакции и у одного больного с частичной клинической реакцией. Позже Van Putten и др. показали, что более высокие уровни концентрации флуфеназина в крови (4,23 нг/мл) соответствуют более быстрому улучшению клинического состояния больного, однако 90% (65 из 72) больных испытывали при уровне концентрации свыше 2,7 нг/мл выраженные осложнения, равноценные тяжелой инвалидизации [19]. Marder и др. при 2-летнем двойном слепом сравнительном исследовании сопоставляли дозировки в 5 мг и 25 мг флуфеназина деканоата и нашли статистически значимую связь между уровнем концентрации флуфеназина и обострениями психотической симптоматики после 5-9 месяцев поддерживающей терапии [20]. Состояние больных, у кото-

рых уровень концентрации был ниже 0,5 нг/мл, было значительно хуже, чем у больных с концентрацией препарата в крови выше 1,0 нг/мл. Эти данные позволили предположить, что идеальная терапевтическая концентрация для большинства больных от 1,0 до 2,8 нг/мл.

Трифлуоперазин

Мы сообщали о предположительном существовании терапевтического окна при использовании типичного фенотиазинового препарата трифлуоперазина [4]. Группа из 36 больных с острой психотической симптоматикой получала назначения в виде относительно низких фиксированных дозировок этого препарата (5 мг два раза в день) в течение двух недель. Улучшение клинического состояния в конце лечения коррелировало с уровнем концентрации. Как и в предыдущих исследованиях, в изучаемой группе имелись большие индивидуальные различия в уровнях стабильной концентрации (от 0,20 до 3,50 нг/мл, или 18-кратное различие). Были получены указания на то, что нижний порог терапевтической эффективности составляет 1 нг/мл, а верхний — около 3 нг/мл (рис. 5.11). До сих пор не известно, преодолевают ли активные метаболиты трифлуоперазина гемато-

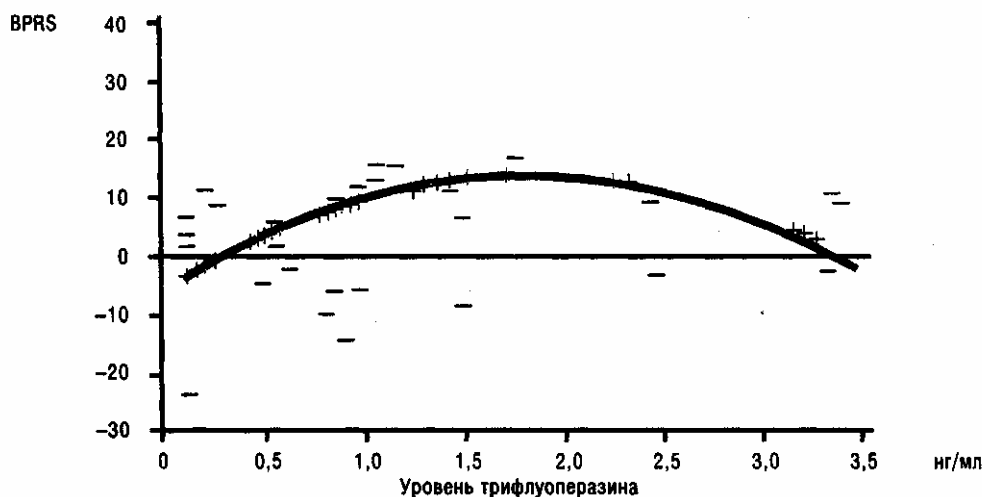


рис. 5.11. Соотношение показателей BPRS и уровня концентрации трифлуоперазина в плазме крови. (Воспроизведено с разрешения Janicak PG, Javadi J, Sharma RP, et al. Trifluoperazine plasma levels and clinical response. J Clin Psychopharmacol 1989; 9: 340-346)

энцефалический барьер. В процессе исследования изучалось только действие изначального вещества, а потенциальное влияние метаболитов не оценивалось. Хотя в диагностическом смысле исследуемая группа была неоднородна (у 300 больных был выставлен диагноз шизофрения, у 5 — шизоаффективное расстройство, у 1 — функциональный психоз), но так как все больные находились в состоянии выраженного психотического обострения с галлюцинационно-бредовой симптоматикой, предполагающего помещение в стационар, то клиническая реакция на терапию была вполне прогнозируемой при включении больных в исследование. Более того, у 30 больных шизофренией результаты лечения были фактически идентичными. У всех больных за период пребывания в стационаре (в среднем 2 месяца) отмечалось улучшение, достаточное для их перевода на амбулаторное лечение.

Согласно нашему обзору, дозировка трифлуоперазина в 9-15 мг была сопоставима с 300 мг хлорпромазина и должна соответствовать нижней части кривой соотношения дозировки и клинической реакции. Так, дозировка 10 мг/сут совпала с нижней частью (1 нг/мл) предполагаемого терапевтического окна, что соответствовало предварительным вычислениям. Мы не смогли надежно подтвердить предполагаемую верхнюю границу терапевтического окна (2,3 нг/мл) вследствие недостаточного числа больных (5 человек), у которых концентрация препарата была выше этого уровня.

Тиотиксен

Yesavage и др. использовали тиотиксен (80 мг/сут) для лечения 48 больных шизофренией в остром психотическом состоянии с ежедневным измерением концентрации препарата в сыворотке крови и в эритроцитах через 2 ч после утреннего приема препарата [21]. Уровни концентрации колебались от 3 до 45 нг/мл. Клиническая реакция в течение первой недели находилась в линейной зависимости от уровня концентрации препарата в плазме крови ($r=0,5$) и в эритроцитах ($r=0,64$). Напротив, Mavroidis и др. описали нелинейную зависимость между уровнем

концентрации тиотиксена и клинической реакцией [5]. Клиническое улучшение ассоциировалось с уровнем концентрации препарата от 2,0 до 15 нг/мл (измеряемого спустя 12 ч после приема препарата). Но только у одного из 19 больных уровень концентрации препарата был выше 15 нг/мл.

Галоперидол

У галоперидола, наиболее часто назначаемого типичного нейролептика, имеется только один фармакологически активный метаболит. Мы обобщили результаты исследований концентрации галоперидола в плазме крови [22]. В таких исследованиях взаимоотношений уровня устойчивой концентрации препарата и клинической реакции на него использовались различные методики отбора больных, выбор целевых симптомов и диагностические критерии, лабораторные исследования и режимы назначения лекарств (с изменяющимися или фиксированными дозировками). Таким образом, обобщение результатов этих работ являлось трудной задачей. Результаты исследования галоперидола с назначением фиксированных дозровок, как и в случае с другими лекарственными веществами, оказались достаточно противоречивыми, хотя, по крайней мере, в шести ранних исследованиях была обнаружена нелинейная зависимость между уровнем концентрации галоперидола в плазме крови и клинической реакцией на него (т. е. наличие терапевтического окна). Среднее значение нижней границы терапевтического окна составило 4,2 нг/мл, а верхней — 16,8 нг/мл (табл. 5.22). Во всех исследованиях оптимальный терапевтический уровень концентрации препарата практически не имел различий [6-И, 13].

Исследования с положительными результатами

Carver и др. и Mavroidis и др. наблюдали 14 больных шизофренией (по критериям DSM-III) в течение 2 недель [7,8]. После 2-дневного периода вымывания больным в течение 14 дней назначались фиксированные дозировки галоперидола по 6 мг/сутки, 12 мг/сут или 24 мг/сут.

Таблица 5.22.

Данные ранних исследований (с использованием фиксированных дозировок) о нелинейной зависимости между уровнем концентрации галоперидола в крови и клинической реакцией на него*

Исследование	Лабораторная методика**	Терапевтический диапазон	Оценочная шкала	Длительность исследования
Carver (1984)/Mavroidis (1983)	ГЖХ	4-11 нг/мл	NHSI	14 дней
Smith (1984)	ГЖХ (PPA)	7-17 нг/мл	BPRS (психотические признаки)	24 дня
Potkin (1985)	РИА	4-26 нг/мл	CGI	6 недель
Van Putten (1985)	РИА	5-16 нг/мл	BPRS	7 дней
VanPutten (1988)	РИА	2-12 нг/мл	BPRS (психотические признаки)	4 недели
Santos (1989)	РИА	12-35, 5 нг/мл (7,4-24,9 для подгруппы хронич. б-х)	BPRS (признаки общего состояния)	21 день

* Адаптировано по: Janicak PG, Javadi JI, Daw's JM. Neuroleptic plasma levels: methodological issues, study design, and clinical applicability. In: Marder SR, Daw's JM, Janicak PC, eds. *Clinical use of neuroleptic plasma levels*. Washington DC: APPI Press, 1993; 17-44.

** См. табл. 1.8.

Состояние больных оценивалось по шкале Нью-Хайвенский индекс шизофрении (New Haven Schizophrenic Index — NHSI), а уровень концентрации галоперидола измерялся способом газ-жидкостной хроматографии (ГЖХ). Результаты исследования предполагали существование нелинейной зависимости между уровнем концентрации галоперидола и показателями NHSI (с улучшением как минимум на 40%) с формированием после 2 недель терапии терапевтического окна в диапазоне 4,2-11,0 нг/мл. Клиническое состояние больных, у которых уровень концентрации препарата находился в пределах этого диапазона (n=6), улучшилось значительно, чем у остальных больных (n=8). Smith и др. в течение 24 дней наблюдали 27 больных шизофренией или шизоаффективным расстройством (в соответствии с Критериями диагностики для научных исследований, Research Diagnostic Criteria — RDC) [6]. Больные с указанием в анамнезе на устойчивость к лечению антипсихотическими препаратами, длительную госпитализацию или недостаточную выраженность продуктивных симптомов были исключены из исследования. После 1-3-недельного

периода вымывания больным рандомизировано назначался галоперидол в дозировке 10 мг/сут или 25 мг/сут. Забор крови проводился спустя 11,5 ч после последнего назначения, концентрация препарата в крови измерялась с помощью ГЖХ или PPA. Максимальная эффективность соответствовала уровню концентрации в диапазоне от 7 до 17 нг/мл, что являлось отражением нелинейной зависимости между уровнем концентрации и показателями шкалы психотической симптоматики BPRS. В последующем Smith указывал на неудачные попытки продублировать полученные результаты [23]. Катamnестическое исследование Smith и др. (1987) не позволило обнаружить взаимосвязь между уровнем концентрации галоперидола и клинической реакцией, несмотря на большой исследовательский опыт авторов и строгое соблюдение методологии исследования. Тем не менее в этом исследовании уровень концентрации галоперидола всегда регистрировался внутри предполагаемого терапевтического диапазона (4,7-19,8 нг/мл). Возможно, что неудача с повторением результатов прошлого исследования связана с недостаточным числом больных, у ко-

торых уровень концентрации препарата располагался бы в крайних значениях терапевтического диапазона.

Potkin и др. изучали 43 больных с диагнозом шизофрения и шизоаффективное расстройство (DSM-III) в возрасте от 17 до 45 лет с длительностью болезни до 5 лет [9]. Больным рандомизировано назначался галоперидол на 45 дней в дозировке 0,4 мг/кг веса или 0,15 мг/кг веса. Стандартизованная оценка состояния больных проводилась на 7-й, 14-й, 28-й и 42-й день лечения с использованием CGI и BPRS, а измерение уровня концентрации препарата в крови осуществлялось спустя 12 ч после последнего назначения с помощью радиоиммунологического анализа (РИА). Это исследование также показало существование нелинейной зависимости между уровнем концентрации препарата в крови и показателями клинической оценки, с терапевтическим окном от 4,0 до 26,0 нг/мл.

Van Putten и соавт. после 3-недельного перерыва в приеме медикаментов назначали 47 больным шизофренией фиксированные дозировки галоперидола в 5,10 или 20 мг/сут [10]. Спустя 4 недели тем больным, у которых не появлялась клиническая реакция, дозировка увеличивалась до 30 мг/сут еще на 4 недели. Была обнаружена нелинейная зависимость между показателями по шкалам BPRS/CGI и уровнем концентрации препарата только в течение первой недели лечения при терапевтическом диапазоне 5-16 нг/мл. Авторы также указали на положительную корреляцию суточной дозировки препарата с уровнем его концентрации. 76 больных шизофренией мужского пола были включены ими во второе исследование (1988), которое продемонстрировало также нелинейную зависимость между концентрацией галоперидола в крови (2-12 нг/мл) и показателями психотической симптоматики по шкале BPRS после четырех недель лечения [11].

Santos и др. (1989) после периода вымывания (21 день после пероральных назначений и 4 месяца после назначения депо препаратов) рандомизировано назначали 30 больным шизофренией (по 10 больных в каждой группе) галоперидол в дозировках 15,20 и 30 мг/сут на 21 день [13]. Уровень концентрации препарата

измерялся с помощью РИА на 4-й, 7-й, 14-й и 21-й день. Они продемонстрировали, что взаимоотношение между улучшением исходного состояния (выраженного в процентах) и значением устойчивой концентрации препарата в крови (с терапевтически эффективным уровнем в границах 12,0-35,5 нг/мл) напоминает по форме перевернутую букву U. После распределения больных на подгруппы с хроническим и подострым течением болезни терапевтические диапазоны в этих группах составили 7,4-24,9 нг/мл и 14,8-38,5 нг/мл соответственно. Ученые предположили, что с течением болезни происходит изменение терапевтически эффективного диапазона концентрации препарата, что связано с развитием толерантности в дофаминергической системе. Palao и др. в своем недавнем сообщении доказали существование нелинейной зависимости между уровнем концентрации препарата и реакцией на него с оптимальной терапевтической эффективностью в диапазоне 5,5-14,4 нг/мл [24].

Сообщалось также об аналогичных результатах двух других исследований с более сложным методологическим подходом. Magliozzi и др. провели исследование с фиксированными дозировками галоперидола за период от 3 до 12 недель у 17 больных [25]. Суточные дозировки составляли от 2 до 120 мг, а уровень концентрации препарата колебался от не обнаруживаемого до 96 нг/мл. Для оценки клинической реакции Magliozzi предложил использовать так называемый "индекс улучшения" и показал, что больные со средним уровнем концентрации препарата от 8 до 18 нг/мл отличались наибольшим улучшением клинического состояния. Davis и др. провели 3-недельное сравнительное исследование 25 больных шизофренией в состоянии обострения [12]. При этом сравнивалось назначение галоперидола в высоких дозировках (60 мг/сут в/м в течение первых 5 дней с последующим пероральным назначением 45 мг/сут в течение 2 дней, 30 мг/сут в течение 2 дней, 20 мг/сут в течение 3 дней и затем 15 мг/сут в течение заключительной недели исследования) и стандартное назначение (15 мг/сут в течение 3 недель). Они обнаружили, что 43% больных с положительной клинической реакцией и

только 10% устойчивых к терапии больных имели уровень концентрации препарата от 5 до 21 нг/мл.

Bleeker и др., Shostak и др. проводили пробное исследование по определению нижней границы предполагаемого терапевтического окна галоперидола и обнаружили, что ни один из трех (в первом исследовании) и двое из пяти (во втором) больных с низкими уровнями концентрации препарата не проявляли клинической реакции на терапию [26,27]. У больных со средними значениями уровня концентрации препарата (5 из 23 и 5 из 6 соответственно) отмечалась положительная клиническая реакция. В пяти других работах целевым образом пытались обнаружить *верхнюю границу* терапевтического окна. Doddie и др., Kirch и др. и Bigelow и др., используя средние и высокие дозы галоперидола при лечении первично госпитализированных больных, не смогли найти доказательств существования верхней границы терапевтического окна [28-30]. Rimon и др. (1981) применяли сверхвысокие дозы галоперидола (120 мг/день) у больных с хроническим течением шизофрении, но при этом не смогли обнаружить верхнюю границу терапевтического окна [31]. Группа Coryell с целью получить значения формирующихся уровней концентрации галоперидола в диапазоне предполагаемого терапевтического окна (18 нг/мл) проводила исследование с назначением фиксированных дозировок препарата больным на протяжении как минимум первых двух недель лечения [32]. В первую неделю лечения они обнаружили статистически значимую отрицательную линейную зависимость между уровнем концентрации препарата в крови и клиническими результатами (увеличение дозировки ведет к ухудшению клинической реакции), которая в последующем не сохранялась (на 2-4 неделях лечения).

Исследования с отрицательными результатами

Имеется также ряд работ, которые указывают на существование линейной зависимости или на отсутствие какой-либо взаимосвязи вообще между уровнем концентрации галоперидола в крови и качеством клинической реакции.

Volavka и Cooper обобщили результаты семи исследований терапии галоперидолом с фиксированными дозировками и в двух из них обнаружили линейную зависимость, а в пяти не установили никакой зависимости [33]. В первых двух случаях использовались низкие дозировки препарата (6 мг/сут и 0,2 мг/кг/сут соответственно), поэтому эта линейная зависимость, возможно, соответствует периоду достижения нижней границы вероятного терапевтического окна. Из пяти других исследований с отрицательными результатами, два проводились исключительно у больных с хроническим течением болезни, а в одном исследуемая группа была диагностически неоднородной.

Perry и др. сделали обзор пяти исследований терапии только больных шизофренией с применением фиксированных дозировок галоперидола на протяжении двух и более недель, в которых было зафиксировано клиническое улучшение не меньше чем на 30% по шкале BPRS [34]. Они обнаружили, что совместно эти исследования показали существование скорее линейной зависимости между уровнем концентрации препарата в крови и клинической реакцией на лечение.

Исследования с целенаправленным изучением уровня концентрации препарата в плазме крови

До настоящего времени наиболее валидными экспериментами по выявлению взаимосвязи уровня концентрации препарата и клинической реакцией считались исследования, использующие назначение фиксированных дозировок препарата и последующую ретроспективную оценку полученных соотношений. В ходе многих из этих исследований не было выявлено достаточного числа больных, не проявляющих клинической реакции при высоких уровнях концентрации препарата. Кроме того, клинические и лабораторные данные анализировались после завершения эксперимента и, следовательно, мы не знаем, могла ли возникнуть клиническая реакция у больных при последующем снижении уровня концентрации препарата в крови. Более целесообразно планировать исследования таким образом, чтобы уровень

концентрации препарата являлся непосредственным первичным материалом эксперимента. Существует также ряд проблем со статистическим анализом. В этом смысле валидность оценки повышается соответственно размерам выборки (суммарно в нескольких исследованиях), что позволяет статистически более объективно определить граничные значения терапевтического окна и обеспечить в последующем целенаправленное исследование уровня концентрации препарата.

В процессе исследования Volavka и др. 111 больных шизофренией и шизоаффективным расстройством были рандомизировано распределены на три группы, в которых терапия осуществлялась в течение шести недель при уровнях концентрации галоперидола 2-13, 13,1-24 и 24,1-35 нг/мл [35]. Больным, у которых клиническая реакция не возникала, лечение назначалось еще на 6 недель с другим уровнем концентрации препарата. Тем не менее интерпретация полученных результатов затруднена в связи с продолжительностью периода, необходимого для постепенного повышения концентрации до среднего или высокого уровня.

В последующей работе Volavka и др. проводили лечение больных с острой психотической симптоматикой на низком (в среднем 2,2 нг/мл) или среднем (10,5 нг/мл) уровне концентрации галоперидола. За 3 недели лечения у 25 больных с уровнем концентрации препарата в плазме крови ниже 3 нг/мл возникала минимальная клиническая реакция. У больных со средней концентрацией последующее снижение ее уровня привело к улучшению вторичной, связанной с лекарствами негативной симптоматики [36].

Взаимоотношение между уровнем концентрации галоперидола и реакцией на терапию изучалось еще во время нескольких исследований. В связи с методологическими проблемами результаты этих исследований значительно отличались. Кроме того, в работах с фиксированной дозировкой у больных без терапевтической реакции и с уровнем концентрации препарата, ниже или выше границ предполагаемого терапевтического диапазона не проводились изменения дозировки. Такое изменение с приведе-

нием уровня концентрации в соответствие с серединой предполагаемого терапевтического диапазона позволило бы на практике проверить предположение о том, что в результате должна улучшаться клиническая реакция.

Мы попытались провести подобную проверку, изменяя назначения галоперидола у больных без начальной терапевтической реакции таким образом, чтобы его концентрация совпала с предполагаемым терапевтическим диапазоном (рис. 5.12) [37]. 25-30% наблюдаемых больных с уровнем концентрации галоперидола в низком, среднем и высоком диапазоне проявили терапевтическую реакцию в течение фазы А эксперимента. Далее, во второй фазе Б этого эксперимента мы попытались добиться положительной клинической реакции у больных с начальной частичной терапевтической реакцией или с ее отсутствием путем изменения дозировки в среднем на 25 мг/сут, тем самым приближаясь к уровню концентрации в 12 нг/мл (рис. 5.13).

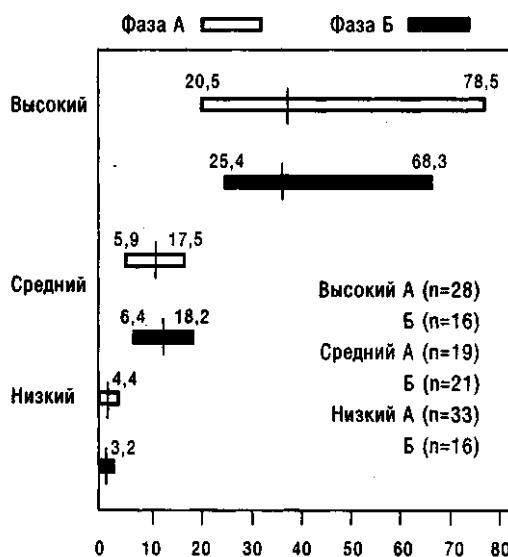


Рис. 5.12. Уровень концентрации галоперидола в плазме крови в целевых экспериментальных группах

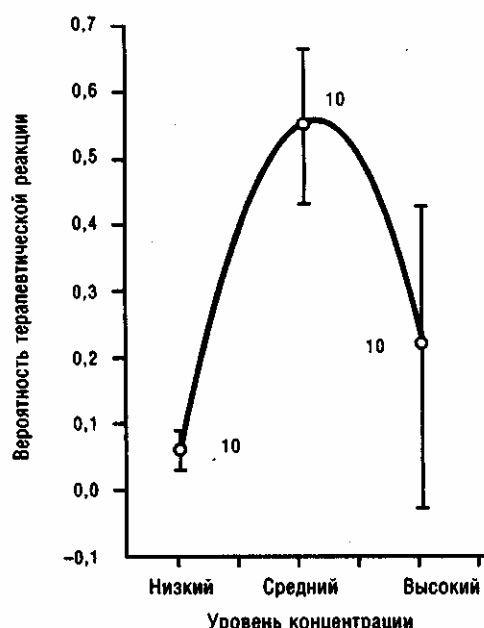


Рис. 5.13. Клиническая реакция, полученная на основе предписанного уровня концентрации препарата в фазе Б исследования. (Воспроизведена с разрешения Janicak et al. Acta Psychiatr Scand 1997)

Размер анализируемой в фазе Б выборки, состоящей из больных, не имевших терапевтической реакции в фазе А, был незначителен. Но у тех больных, у которых уровень концентрации препарата после его изменения оказался в среднем диапазоне, степень клинического улучшения была намного выше, чем у больных, у которых уровень концентрации препарата оставался в низком или высоком диапазоне.

Одной из задач нашего исследования была разработка формулы предсказания дозы для более быстрого достижения желаемого уровня устойчивой концентрации галоперидола. "Тестовые дозы" в 15 мг галоперидола перед началом исследования с достижением целевых уровней концентрации позволили разработать и проверить эту формулу, в основе которой лежит линейная регрессионная модель [38, 39].

Наши данные, полученные в фазе А, соответствуют данным McEvoy и коллег о пороговой дозировке нейролептиков [40]. Они определили нейролептический порог (НП) при на-

блюдении 106 больных шизофренией и шизоаффективным расстройством, равным $3,7 \pm 2,3$ мг/сут). Наши результаты, полученные в фазе А, совпали с этими данными (терапевтическая реакция не вызывалась при уровне концентрации ниже 2 нг/мл, что соответствует суточной дозировке галоперидола приблизительно 3,3 мг). После двух недель первичного лечения McEvoy рандомизировано назначал еще на 2 недели галоперидол или в прежней дозировке (НП), или переходил на более высокие дозировки (в среднем $11,6 \pm 4,7$ мг/сут). В аналогичной фазе Б наши результаты показали большую степень улучшения, чем у McEvoy и др. (соответственно 8,1 и 2,9 единиц по шкале BPRS).

Результаты наших исследований также дополняют ряд исследований с применением позитрон-эмиссионной томографии (Nordstrom и др., Nyberg и др.) по определению оптимальной степени связывания D_2 рецепторов в системе стриатум [41,42]. Так, связывание менее 60% D_2 рецепторов является недостаточным, а более 80% может вести к повышению риска экстрапирамидной симптоматики. Wolkin и др. обнаружили, что уровень концентрации галоперидола в 5–15 нг/мл ведет к ускоренной блокаде D_2 рецепторов вплоть до 80% [43]. Позднее Кариг и др. сообщили, что назначение галоперидола в дозировке 2 мг/сут на 2 недели у 7 больных с острым психотическим состоянием вызывало связывание D_2 рецепторов на 66% ($\pm 7\%$) [44]. У этих первичных больных уровень концентрации составил 0,6–1,5 нг/мл. При этом уровне у пяти больных улучшение по шкале CGI составило 45% для продуктивных и 55% для негативных симптомов.

Ни в одном исследовании не было показано, что более высокие уровни концентрации препарата отличаются большей эффективностью (в некоторых работах обнаруживают скорее падение эффективности, в других отмечают формирование плато при повышении концентрации). Кроме того, излишнее повышение уровня концентрации ведет к увеличению риска осложнений. Имеются, например, публикации, доказывающие, что быстрое наращивание

дозировки предрасполагает к развитию нейролептического злокачественного синдрома [45,46]. **Мы хотели бы акцентировать внимание на вытекающем из этих работ общем выводе о том, что высокие дозировки нейролептиков или высокий уровень концентрации препарата не имеет никаких преимуществ перед стандартными значениями.**

После сорокалетнего использования типичных нейролептиков мы только сейчас начинаем определять точные взаимоотношения между клинической реакцией и дозировкой или уровнем концентрации препарата. В отношении новых препаратов мы должны обладать подобной информацией заранее, чтобы избежать использования чрезмерных дозировок. Эта информация может иметь важное значение также для планирования клинических испытаний новых препаратов, позволяя определять адекватные клинические дозировки при использовании в качестве контроля традиционных нейролептиков (так называемые параллельные исследования дозы-реакции).

Клинический пример: Женщина, 29 лет, с диагнозом "шизоаффективное расстройство" в состоянии обострения была принята в нашу исследовательскую клинику. После предоставления информированного согласия больная была включена в исследование по целенаправленному изучению уровня концентрации галоперидола в крови. По принципу случайной выборки она была распределена в группу больных с высоким уровнем концентрации препарата в крови и в течение трех недель получала 60 мг/сут галоперидола. Перед началом исследования ее состояние по шкале BPRS составило 40 единиц. После первичного лечения уровень концентрации препарата в крови у нее достиг 38,4 нг/мл, а оценка по BPRS составляла 39 единиц. Затем она была переведена в группу со средним уровнем концентрации и получала 16 мг/сут галоперидола. Спустя 24 дня при уровне концентрации галоперидола в плазме крови 14,2 нг/мл ее состояние оценивалось в 22 единицы по BPRS. Таким образом, лечение в первой фазе не вызвало улучшения состояния, а во второй при-

шло к 45%-му улучшению по шкале BPRS. При этом, если учитывать, что наименьшая оценка по BPRS составляет 18 единиц, улучшение составило 82% от подлежащих измерению показателей.

Клинический пример: Больной шизофренией 29-летнего возраста был госпитализирован в нашу исследовательскую клинику в связи с усилением параноидной и галлюцинаторной симптоматики. После предоставления информированного согласия и 12-дневного периода вымывания состояние больного было оценено по шкале BPRS в 48 единиц. Он был распределен в группу больных с запланированным низким уровнем концентрации препарата. После трех недель назначения галоперидола по 2 мг/сут уровень концентрации препарата в крови больного составил 1,29 нг/мл, а клиническое состояние оценивалось в 37 единиц по BPRS (23% изменения). Затем он был переведен в группу со средним уровнем концентрации препарата и дозировка галоперидола была увеличена до 18 мг/сут. После 27 дней дополнительного лечения уровень концентрации препарата составил 12,0 нг/мл, а оценка по шкале BPRS — 21 (55% улучшения по сравнению с начальной оценкой). Если опять считать 18 единиц наименьшей возможной оценки, то улучшение составило 84% от возможного изменения показателей.

Психотическая симптоматика клинически и статистически значительно уменьшилась после того, как у обоих больных уровень концентрации галоперидола был приведен к диапазону 10-15 нг/мл. Существует вероятность того, что их состояние улучшилось просто в связи с длительностью лечения, однако резкое улучшение стандартизированной оценки их клинического состояния совпало именно с переходом на вторую фазу эксперимента.

Оценка побочных эффектов по шкале Simpson-Angus выразилась в средних величинах и не изменялась в течение всего эксперимента. Таким образом, это не подтверждает представлений о том, что снижение токсического влияния препарата ведет к клиническому улучшению.

Клозапин

Последние сообщения указывают, что для максимально эффективного лечения клозапином больных с явлениями терапевтической резистентности необходим уровень концентрации препарата в плазме крови от 350 до 450 нг/мл [14,47-49].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В заключение необходимо отметить, что роль мониторинга уровня концентрации препарата в плазме крови все еще остается очень неопределенной. Тем не менее лекарственный мониторинг может быть полезен в следующих ситуациях:

- Для определения *правильности выполнения* больным *терапевтического режима*.
- Для установления *адекватности назначений* у больных с устойчивостью к терапии.
- Для *предотвращения токсического действия* излишне высокого уровня концентрации препарата в плазме крови.
- Для наблюдения за состоянием больных с *сопутствующими соматическими заболеваниями* или с *дополнительными психотропными* или *другими лекарственными назначениями*.
- Для *получения максимальной клинической реакции* в тех случаях, когда связь между уровнем концентрации препарата и клинической реакцией четко установлена.
- Для получения данных, которые могут быть использованы с целью установить *взаимоотношения между дозировкой препарата и клинической реакцией* на него.
- Для подстраховки врача в *потенциально сложных медико-правовых ситуациях*.

ЛИТЕРАТУРА

1. Wode-Helgodt B, Borg S, Fyro B, Sedvall G. Clinical effects and drug concentrations in plasma and cerebrospinal fluid in psychotic patients treated with fixed doses of chlorpromazine. Acta Psychiatr Scand 1978; 58:149-173-
2. Chang SS, Javaid JI, Dysken MW, Casper RC, Janicak PG, Davis JM. Plasma levels of fluphenazine during fluphenazine decanoate treatment in schizophrenia. Psychopharmacology 1985; 87: 55-58.
3. Dysken MW, Javaid JI, Chang SS, Schaffer C, Shahid A, Davis JM. Fluphenazine pharmacokinetics and therapeutic response. Psychopharmacology 1981; 73: 205-210.
4. Janicak PC, Javaid JI, Sharma RP, Comaty JE, Pe-terson J, Davis JM. Trifluoperazine plasma levels and clinical response. J Clin Psychopharmacol 1989; 9 (5): 340-346.
5. Mavroidis ML, Kanter DR, Hirschowitz J, Carver DL. Clinical relevance of thiothixene plasma levels. J Clin Psychopharmacol 1984; 4 (3): 155-157.
6. Smith RC, Baumgartner R, Misra CH, et al. Haloperidol. Plasma levels and prolactin response as predictors of clinical improvement in schizophrenia. Chemical versus radioreceptor plasma level assays. Arch Gen Psychiatry 1984; 41:1044-1049,
7. Garver DL, Hirschowitz J, Glickstein GA, Kanter DR, Mavroidis ML. Haloperidol plasma and red blood cell levels and clinical antipsychotic response. J Clin Psychopharmacol 1984; 4: 133-137.
8. Mavroidis ML, Garver L. Plasma haloperidol levels and clinical response: confounding variables. Psychopharmacol Bull 1985; 21: 62-65.
9. Potkin SG, Shen Y, Zhou D, Pardes H, Shu L, Phelps B, Poland R. Does a therapeutic window for plasma haloperidol exist? Preliminary Chinese data. Psychopharmacol Bull 1985; 21 (1): 59-61.
10. Van Putten T, Marder SR, May PRA, Poland RE, O'Brien RP. Plasma levels of haloperidol and clinical response. Psychopharmacol Bull 1985; 21: 69-72.
11. Van Putten T, Marder SR, Mintz J, Poland RE. Haloperidol plasma levels and clinical response: a therapeutic window relationship. Psychopharmacol Bull 1988; 24: 172-175.
12. Davis JM, Ericksen SE, Hurt S, Chang SS, Javaid JI, Dekirmenjian H, Casper R. Haloperidol plasma levels and clinical response: basic concepts and clinical data. Psychopharmacol Bull 1985; 21: 48-51.
13. Santos JL, Cabranes JA, Vasquez FF, Almoguera I, Ramos JA. Clinical response and plasma haloperidol levels in chronic and subchronic schizophrenia. Biol Psychiatry 1989; 26: 381-388.
14. Perry PJ, Miller DD, Arndt SV, Cadoret RJ. Clozapine and norclozapine plasma concentrations and clinical response of treatment refractory schizophrenia. Am J Psychiatry 1991; 148:231-235.

15. Marder S, Davis JM, Janicak PG, eds. Clinical use of neuroleptic plasma levels. Washington, DC: American Psychiatric Press, Inc, 1993; 137-142.
16. Curry SH. Determination of nanogram quantities of chlorpromazine or its metabolites in plasma using gas liquid chromatography with an electron capture detector. *Anal Chem* 1968; 40: 1251-1255.
17. Curry SH, Marshall JHL, Davis JM, Janowsky DS. Chlorpromazine plasma levels and effects. *Arch Gen Psychiatry* 1970; 22: 289-296.
18. May PRA, Van Putten T, Jenden DJ, Yale C, Dixon WJ. Chlor-promazine levels and the outcome of treatment in schizophrenic patients. *Arch Gen Psychiatry* 1981; 38: 202-207.
19. Van Putten T, Aravagiri M, Marder SR, Wirshing WC, Mintz J, Chabert N. Plasma fluphenazine levels and clinical response in newly admitted schizophrenic patients. *Psychopharmacol Bull* 1991; 27 (2): 91-96.
20. Marder SR, Van Putten T, Aravagiri M, et al. Fluphenazine plasma levels and clinical response. *Psychopharmacol Bull* 1990; 26: 256-259.
21. Yesavage JA, Holman CA, Cohn R, Lombrozo L. Correlation of initial serum levels and clinical response. *Arch Gen Psychiatry* 1983; 40:301-304.
22. Janicak PG, Javaid JI, Davis JM. Neuroleptic plasma levels: methodological issues, study design, and clinical applicability. In: Marder SR, Davis JM, Janicak PG, eds. Clinical use of neuroleptic plasma levels. Washington, DC: APPI Press, 1993:17-44.
23. Smith RC. Plasma haloperidol levels and clinical response. *Arch Gen Psychiatry* 1987; 44: 1110-1112.
24. Palao DJ, Arauxo A, Brunei M, et al. Haloperidol: therapeutic window in schizophrenia. *J Clin Psy-chopharmacology* 1994; 14: 303-310.
25. Magliozzi JR, Hollister LE, Arnold KV, Earle GM. Relationship of serum haloperidol levels to clinical response in schizophrenic patients. *Am J Psychiatry* 1981; 138 (3): 365-367.
26. Bleeker JAC, Dingemans PM, Frohne-de Winter ML, van der Slooten EPJ. Plasma level and effect of low dose haloperidol in acute psychosis. *Psychopharmacol Bull* 1984; 20 (2): 317-319.
27. Shostak M, Perel JM, Steller RL, et al. Plasma haloperidol and clinical response: a role for reduced haloperidol in antipsychotic activity. *J Clin Psy-chopharmacol* 1987; 7: 394-400.
28. Doddi S, Rifkin A, Karajgi B, Cooper T, Borenstein M. Blood levels of haloperidol and clinical outcome in schizophrenia. *J Clin Psychopharmacol* 1994; 14 (3): 187-195.
29. Kirch GG, Bigelow LB, Korpi ER, Wagner RL, Zalc-man S, Wyatt RJ. Serum haloperidol concentration and clinical response in schizophrenia. *Schizophrenia Bull* 1988; 14 (2): 283-289.
30. Bigelow L, Kirch DG, Braun T, et al. Absence of relationship of serum haloperidol concentration and clinical response in chronic schizophrenics: a fixed-dose study. *Psychopharmacol Bull* 1985; 21 (1): 66-68.
31. Rimon R, Averbuch I, Rozick P, et al. Serum and CSF levels of haloperidol by radioimmunoassay and radioreceptor assay during high-dose therapy of resistant schizophrenic patients. *Psychopharmacology* 1981; 73:197-199.
32. Coryell W, Kelly M, Perry P, Miller DD. Haloperidol plasma levels and acute clinical change in schizophrenia. *J Clin Psychopharmacol* 1990; 10 (6): 397-402.
33. Volavka J, Cooper TB. Review of haloperidol level and clinical response: looking through the window. *J Clin Psychopharmacol* 1987; 7:25-30.
34. Perry PJ, Pfohl BM, Kelly MW. The relationship of haloperidol concentrations to therapeutic response. *J Clin Psychopharmacol* 1988; 8: 38-43.
35. Volavka J, Cooper T, Czobor P, et al. Haloperidol blood levels and clinical effects. *Arch Gen Psychiatry* 1992; 49: 354-361.
36. Volavka J, Cooper TB, Czobor P, Meisner M. Plasma haloperidol levels and clinical effects in schizophrenia and schizoaffective disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1995; 52: 837-845.
37. Janicak PG, Javaid JI, Sharma RP, et al. A two-phase, double-blind randomized study of three haloperidol blood levels for acute psychosis with reassignment of initial non-responders. *Acta Psy-chiatrica Scand* 1997; 95: 343-350.
38. Javaid JI, Janicak PG, Hedeker D, Sharma RP, Davis JM. Steady-state plasma level prediction for haloperidol from a single test dose. *Psychopharmacol Bull* 1991; 27 (1): 83-88.
39. Javaid JI, Janicak PG, Sharma RP, Leach A, Davis JM, Wang Z. Prediction of haloperidol steady-state levels in plasma after a single test dose. *J Clin Psychopharmacology* 1996; 16:45-50.
40. McEvoy JP, Hogarty GE, Steingard S. Optimal dose of neuroleptic in acute schizophrenia. A controlled study of the neuroleptic threshold and higher haloperidol dose. *Arch Gen Psychiatry* 1991; 48: 739-745.

41. Nordstrom A-L, Farde L, Halldin C. High 5-HT₂ receptor occupancy in clozapine treated patients demonstrated by PET. *Psychopharmacology* 1993; 110:365-367.
 42. Nyberg S, Farde L, Eriksson L, Halldin C, Eriksson B. 5-HT₂ and D₂ dopamine receptor occupancy in the living human brain. A PET study with risperidone. *Psychopharmacology* 1993; 110:265-272.
 43. Wolkstein A, Brodie JD, Barouche F, et al. Dopamine receptor occupancy and haloperidol plasma levels [Letter]. *Arch Gen Psychiatry* 1989; 46:482-483.
 44. Kapur S, Remington G, Jones C, et al. What is the lowest effective dose of haloperidol? Evidence from PET Studies. *Biol Psychiatry* 1996; 39: 513.
 45. Ericksen SE, Hunt SW, Davis JM. Dosage of antipsychotic drugs [Letter]. *New Engl J Med* 1979; 294:1296-1297.
 46. Keck PE, Harrison GP, Cohen BM, McElroy SL, Nierenberg AA. Risk factors for neuroleptic malignant syndrome. A case study. *Arch Gen Psychiatry* 1989; 46:914-918.
 47. Potkin SG, Bera R, Gulasekaram B, et al. Plasma clozapine concentrations predict clinical response in treatment resistant schizophrenia. *J Clin Psychiatry* 1994; 55 [9, suppl B]: 117-121.
 48. Miller DD, Fleming F, Holman TL, Perry PJ. Plasma clozapine concentrations as a predictor of clinical response: a follow-up study. *J Clin Psychiatry* 1994; 55 [9, suppl B]: 117-121.
 49. Kronig MH, Munne RA, Szymanski S, et al. Plasma clozapine levels and clinical response for treatment refractory schizophrenic patients. *Am J Psychiatry* 1995; 152: 179-182.
-

Альтернативные схемы лечения

Один из первых возникающих вопросов в отношении больных с недостаточной клинической реакцией на лечение или с отсутствием таковой является вопрос о том, насколько подобная резистентность объективна и не является ли она следствием не совсем правильно выбранной дозировки препарата. В таких ситуациях, если этому не препятствует возникновение побочной симптоматики, предполагается проведение более интенсивной терапии (увеличение дозировки, дополнительные назначения). В отдельных случаях может оказаться полезным наблюдение за уровнем концентрации препарата в плазме крови для того, чтобы поддерживать его в пределах терапевтической эффективности (см. предшествующий раздел). При длительном существовании психотической симптоматики (более 2-3 недель) и особенно в сочетании с аффективными расстройствами целесообразно дополнительное назначение лития, противосудорожных препаратов или антидепрессантов. **Не существует никаких доказательств преимущества комбинированного назна-**

чения двух типичных нейролептических препаратов по сравнению с назначением сопоставимого количества одного нейролептика. При сравнительном изучении эффективности биоэквивалентных назначений одного и двух нейролептиков получены аналогичные результаты о взаимоотношении дозировки и клинической реакции.

Исключением из этого правила может быть комбинированное назначение типичного нейролептика и нового атипичного антипсихотического препарата, например клозапина или рисперидона. Возможна также комбинация двух различных новых атипичных антипсихотических препаратов (например, клозапин плюс рисперидон). Предварительные сообщения указывают, что фармакология этих антипсихотических средств может достаточно отличаться от других антипсихотиков, что и позволяет ожидать большего терапевтического эффекта при комбинировании их друг с другом или с типичными нейролептиками [1].

СХЕМЫ ДОЗИРОВОК

Чаще всего использование низких дозировок препаратов вполне приемлемо, но в некоторых случаях требуется кратковременное назначение средних или высоких дозировок. Многие врачи опасаются использовать такой подход из-за возможных тяжелых побочных явлений. В результате они могут преждевременно прибегать к использованию альтернативных схем лечения. Конечно, эти опасения не безосновательны, однако, по данным обзора Dubin и др. (по материалам 10 статей о 672 случаях быстрой транквилизации), только в 8% случаев наблюдались побочные явления (в основном экстра-пирамидная симптоматика или гипотензия при применении низкопотенцированных нейро-лептиков) [2]. В тех случаях, когда это возможно, контроль уровня концентрации препарата в крови удобен для определения адекватности проводимой терапии.

Поздняя дискинезия часто упоминается как основание для прекращения применения высоких дозировок нейролептиков. Однако это осложнение в большей степени связано с длительностью применения препаратов. По нашему мнению, до настоящего времени взаимоотношения между возникновением поздней дискинезии и нейролептическими назначениями четко не определены, так же как не существует исследований, доказавших, что кратковременное использование высоких дозировок нейролептиков увеличивает распространенность этого осложнения [3]. К счастью, возникновение нейролептического злокачественного синдрома — очень редкое явление (меньше чем 1,5%), а в 676 случаях, которые рассматривал Dubin, оно вообще не встречается.

АНТИПСИХОТИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА В СОЧЕТАНИИ С ДРУГИМИ ПСИХОТРОПНЫМИ ПРЕПАРАТАМИ

Относительность преимущества дополнительного использования представителей других групп психотропных препаратов требует рассмотрения следующих вопросов:

- Влияет ли дополнительное назначение *бензодиазепинов* на проявления агрессивности у психотических больных?
- Влияет ли дополнительное назначение *стабилизаторов настроения* на проявления возбуждения, подавленности или апатии у больных шизофренией?
- Влияет ли дополнительное назначение *антиконвульсантов* на осложнения, связанные с судорожными проявлениями, вторичную агрессивность или на аффективную симптоматику?

Бензодиазепины плюс антипсихотические препараты

Несмотря на появление новых атипичных препаратов, не прекращаются поиски способов дополнительного применения медикаментозных средств для улучшения клинической реакции на стандартные назначения. Одной из таких схем является дополнительное назначение бензодиазепинов к антипсихотическим препаратам. Этот подход частично основан на фармакологическом доказательстве того, что бензодиазепины способствуют ГАМК-ингибированию определенных дофаминовых трактов. Иными словами эти лекарственные назначения различным образом участвуют в подавлении дофаминовой системы [4-8].

Эффективность

Опубликованные данные по этому вопросу носят отрывочный характер. Нам известны 12 работ (включающих в общем результаты наблюдения за более чем 450 больными), в которых оценивалась эффективность дополнительного назначения бензодиазепинов при лечении терапевтически устойчивых больных шизофренией (табл. 5.23). Положительные результаты были получены в двух из трех открытых клинических испытаний и в двух контролируемых исследованиях с двойным слепым методом [9-13]. В остальных работах результаты были более противоречивыми [14-20].

Существует работа, анализирующая историю болезни 380 больных, находившихся на стационарном лечении в госпитале для ветера-

Таблица 5.23.

Использование бензодиазепинов (вид/дозировка) в испытаниях с поставленным контролем при лечении больных шизофренией

В качестве монотерапии	В качестве дополнительного средства к антипсихотическим препаратам
Хлордiazепоксид (20–700 мг/сут)	Альпрозолам (0,5 мг/сут до максимально переносимой)
Диазепам (15–400 мг/сут)	Камазепам (40 мг/сут)
	Хлордiazепоксид (30–300 мг/сут)
	Клоназепам (1 мг/сут до оптимальной дозы)
	Диазепам (15–200 мг/сут)
	Эстазолам (6 мг/сут)
	Лоразепам (0,75 мг/сут до максимально переносимой)

нов войны в Бостоне. В одной группе больных дополнительное назначение лоразепама (в среднем 2,75 мг/сут) значительно уменьшало необходимую для лечения дозировку антипсихотического препарата (в среднем доза, эквивалентная 265 мг/сут хлорпромазина, по сравнению с 560 мг/сут в виде монотерапии). Однако при этом процент больных, которым назначалась подобная комбинация, был очень незначителен [21]. Результаты анализа выделенной впоследствии второй группы больных были прямо противоположными. У больных, получавших комбинированные назначения антипсихотического препарата, антипаркинсонического средства и бензодиазепина, дозировка антипсихотического средства была существенно выше, чем у больных, принимавших только антипсихотическое средство и антипаркинсонический препарат (933 мг/сут эквивалент хлорпромазина и 771 мг/сут соответственно).

В работе группы исследователей государственной больницы в Spring Grove сравнивались в двойном слепом рандомизированном исследовании комбинированное назначение фенотиазинового препарата вместе с бензодиазепином с монотерапией фенотиазиновым препаратом и было показано, что первый вариант лечения менее эффективен [16,17]. В ходе исследования врачи могли увеличивать дозу (по слепой методике) до появления признаков седации больного. В результате в первой комбинации для достижения этого состояния требовалось меньшее количество фенотиазинового

препарата, что в дальнейшем приводило к худшим результатам в отношении антипсихотической эффективности.

Кататония

Согласно последним клиническим данным, бензодиазепины, в частности, лоразепам, клоназепам и диазепам, могут временно купировать кататоническую симптоматику [22–29]. Такое лечение кататонии бензодиазепинами можно рассматривать как диагностическое, поскольку симптоматика возобновляется после отмены препарата. Лечение должно быть направлено на основную причину кататонии [30]. В этих обзорах указывается на **эффективность лоразепама при лечении "функциональной" кататонии**, а в случаях ее возникновения на органической почве бензодиазепины были малоэффективны [24,31]. Целесообразность применения бензодиазепинов при лечении кататонии основывается на быстром проявлении их действия и безопасности, но временный характер достигаемого эффекта предполагает одновременное назначение антипсихотического средства, действие которого проявляется спустя 24–96 ч. В случаях особо тяжелого и острого кататонического синдрома дополнительно применяется электросудорожная терапия. Кататонические состояния — достаточно редкие клинические явления, и при этом они представляют непосредственную угрозу для жизни больного. В данном контексте вопрос о проведении исследований лечения кататонии с организацией

контрольной группы больных является сомнительным с этической точки зрения.

Побочные эффекты

Хотя бензодиазепины менее токсичны, чем антипсихотические препараты, они обладают определенным побочным действием [32-36]. Сообщают о связанных с их применением атаксией, седацией, дизартрией, тошнотой, рвотой, растерянностью, возбуждением, расторможенностью и/или агрессивностью [21]. Таким образом, бензодиазепины могут иметь положительный эффект у одних больных, и отрицательный — у других (см. также разд. "Побочные эффекты транквилизаторов" гл. 12).'

Заключение

В итоге мы не можем утверждать, что для большинства больных применение комбинации антипсихотического препарата и бензодиазепинов обладает несомненным преимуществом. Однако у определенной категории больных (в частности, у больных с кататонической симптоматикой) применение подобной лекарственной комбинации вызывает быструю, выраженную, продолжительную и положительную клиническую реакцию. Некоторые специалисты связывают данное улучшение клинического состояния с плацебо эффектом или купированием экстрапирамидной побочной симптоматики, но вряд ли столь значительные качественные изменения можно свести к этим эффектам. Возможно, что при шизофрении, которую многие рассматривают как неоднородную группу состояний, существуют симптомокомплексы, при которых действие бензодиазепинов является наиболее патогенетическим [37]. До настоящего времени не проводилось хорошо спланированных контролируемых сравнительных исследований терапевтического использования подобных лекарственных комбинаций. Наиболее перспективным при планировании подобных исследований можно считать применение в рамках этих комбинаций менее седативных, более потенцированных антипсихотических препаратов, таких как галоперидол.

В настоящее время не существует способов предсказания положительной реакции на применение бензодиазепинов в зависимости от особенностей клинического состояния больного. Также не существует объективных свидетельств в отношении преимуществ конкретных препаратов бензодиазепинового ряда при лечении больных с психотической симптоматикой, однако мы рекомендуем использование более потенцированных препаратов, таких как лоразепам или клоназепам.

Антидепрессанты плюс антипсихотические препараты

В нескольких совместных, последовательно проведенных исследованиях было установлено, что добавление имипрамина или ингибиторов МАО к назначению хлорпромазина не влечет за собой повышение клинической эффективности по сравнению с монотерапией хлорпромазином [38, 39]. В одном из исследований отмечалось некоторое уменьшение депрессивной симптоматики у больных шизофренией при использовании комбинации амитриптилина и перфеназина (в сопоставлении с монотерапией перфеназином), однако это повлекло за собой усиление расстройств мышления [40].

Сочетанное назначение трициклических антидепрессантов и фенотиазиновых препаратов целесообразно при лечении шизоаффективных больных или больных с кататоническими проявлениями (последних трудно отличить от больных с апатико-депрессивными состояниями). Трициклические антидепрессанты эффективны также при лечении состояний постпсихотической депрессии или сопутствующего депрессивного эпизода, однако это предполагает четкое дифференцирование психотических состояний с выраженной негативной симптоматикой, при которых применение этих препаратов малоэффективно (см. также гл. 6 и 7).

Предварительные исследования указывают, что дополнительное назначение флуоксетина устойчивым к терапии больным шизофренией вызывает или повышает у них клиническую реакцию [41, 42]. Более того, у некоторых больных уменьшаются проявления дефицитарной

симптоматики, что подтверждает представления о возможной роли гиперчувствительности 5-HT₂ рецепторов в развитии этого симптомокомплекса [43]. Контроль уровня концентрации в крови больного антипсихотических средств целесообразен в связи с влиянием селективных ингибиторов обратного захвата серотонина на функциональную активность системы ферментов GYP 450.

Стабилизаторы настроения плюс антипсихотические препараты

Литий

Существует представление о том, что дополнительное применение препаратов лития вместе с антипсихотическими средствами повышает общую клиническую реакцию больных шизоаффективными и шизофреноподобными расстройствами на проводимую терапию.

Biederman и др. при проведении сравнительного исследования шизоаффективных больных показали, что комбинированная терапия галоперидолом и литием вызвала улучшение клинического состояния у 11 из 18 наблюдаемых больных, а при монотерапии галоперидолом — только у 4 из 18 больных [44].

Антиконвульсанты плюс антипсихотические препараты

Существуют ограниченные данные о положительном эффекте сочетанного назначения карбамазепина и антипсихотического средства больным шизофренией [45]. Эта проблема требует дальнейшего исследования, особенно в плане уточнения клинических показаний для назначения данной лекарственной комбинации. Например, маниакальное состояние, осложненное психотической симптоматикой, может купироваться *литием, валпроатом или карбамазепином* с дополнением антипсихотическим препаратом. Влияние карбамазепина на метаболизм, по крайней мере, некоторых антипсихотических препаратов (например, галоперидола, тиотиксена) предполагает регулирование дозировки с помощью лекарственного мониторинга для получения оптимального терапевтического эффекта.

АЛЬТЕРНАТИВНЫЕ СХЕМЫ ЛЕЧЕНИЯ БЕЗ ПРИМЕНЕНИЯ АНТИПСИХОТИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ

Бензодиазепины

Эффективность отдельных препаратов бензодиазепинового ряда оценивалась в процессе многочисленных контролируемых клинических испытаниях. Полученные результаты колеблются от полного отсутствия терапевтического эффекта и ухудшения состояния больных до потрясающего улучшения в плане психотической симптоматики при монотерапии бензодиазепинами или в комбинации с антипсихотическими препаратами [16, 17, 19, 32, 37, 46-70]. Описываются следующие эффекты:

- Уменьшение состояния тревоги и напряженности, наблюдавшихся при хроническом течении шизофрении [59,60,71].
- Добавление к антипсихотическим препаратам эстазолама (бензодиазепина преимущественно снотворного действия) уменьшает выраженность синдрома слуховых галлюцинаций у некоторых хронически больных шизофренией [19].
- Во многих исследованиях указывается на отсутствие терапевтического эффекта или даже на отрицательное воздействие на психотическое состояние.

Терапевтический эффект, в случае его появления, развивается быстро, но имеет преходящий характер с развитием у больных толерантности, в среднем спустя 4 недели [16, 17, 46,56,57,68]. Ограниченные данные свидетельствуют о предпочтительности высоких дозировок [12, 30,32, 34]. Но при этом чаще возникают такие осложнения, как чрезмерная седация, атаксия, расстройства памяти и внимания. К другим осложнениям, вызванным применением бензодиазепинов при лечении шизофрении относят нарушение поведения больных, обострение психотической симптоматики и усиление депрессивной симптоматики и состояний тревоги [16,17,19,21,32,37,55,66,71,72]. Сочетанное применение бензодиазепинов и атипичного антипсихотического средства — кло-

запина может увеличивать риск нежелательной седации, респираторного угнетения, головокружений и коллаптоидных явлений с потерей сознания [73].

Литий

Большинство специалистов склоняются к тому, что литий не обладает собственно антипсихотическим действием, но может положительно влиять на проявления психомоторного возбуждения и агрессивности у некоторых больных [74].

На протяжении многих лет весь спектр шизофренической симптоматики подразделялся на процессуальную (ядерную) шизофрению и реактивные психотические состояния. Современные исследования указывают, что группа реактивных психотических состояний в свою очередь состоит из расстройств как аффективного круга, так и шизофренического. Это различие признается в DSM-IV появлением таких категорий, как шизофреноформное расстройство, шизоаффективное расстройство и острый реактивный психоз.

Вероятно, существует три основных типа неорганических заболеваний:

- Ядерная шизофрения.
- Реактивные шизофреноформные расстройства.
- Аффективные расстройства.

Но современная нозологическая систематика признает только две основные категории:

- Шизофрению.
- Аффективные расстройства.

Шизофреноформное расстройство чаще всего классифицируют в рамках шизофренического спектра, но некоторые предпочитают относить его к кругу аффективных нарушений. Можно сказать, что длительное время в Соединенных Штатах господствовала гипердиагностика шизофрении за счет существования широких диагностических категорий, а с другой стороны — диагностика маниакального состояния определялась достаточно узкими диагностическими подходами. Сегодня маятник качнулся в обратную сторону, так что многие находят диагностические критерии шизофрении слишком

узкими и, наоборот, для эмоциональных расстройств — слишком обширными.

Представленная картина осложняется еще тем, что клиническое состояние некоторых больных с наличием как шизофренической симптоматики, так и аффективной, в дальнейшем классифицируется как шизоаффективное расстройство.

Имеются ограниченные свидетельства эффективности препаратов лития при лечении атипичных маниакальных состояний, шизоаффективных и шизофреноформных расстройств как в плане неотложной терапии, так и в плане профилактики возможных обострений. В случаях существования диагностических сомнений в принадлежности психотического состояния к шизофреническому или аффективному кругу у первичных больных молодого возраста предпочтение можно отдать назначению лития и, если лечение будет успешным в остром состоянии, то его можно продолжить и как профилактическое. Ясно, что некоторые больные настолько беспокожны, что требует кратковременного дополнительного назначения антипсихотических средств, но это не означает, что литий будет в дальнейшем недостаточен как монотерапия.

По данным Hirschowitz и др., наблюдавших за лечением больных с шизофренией и шизофреноформными расстройствами, препараты лития были наиболее эффективны у больных с "хорошим прогнозом", хотя, возможно, у части этих больных подобный эффект можно отнести за счет плацебо реакции [75]. В целом эти больные больше соответствовали критериям шизофреноформного расстройства. Вопрос, является ли последнее вариантом аффективного расстройства (что небезосновательно с учетом реакции на терапию литием) или самостоятельным заболеванием, остается открытым. Известно, что у этих больных в семейном анамнезе есть указания как на аффективные расстройства, так и на шизофрению. В небольшом пилотажном исследовании больным с шизофреноформным расстройством назначался фистигмин (препарат, возможно, обладающий антиманиакальными свойствами, но без антипсихотического действия). Реакция на него

была положительной у тех больных, которые также положительно реагировали на терапию литием (Carver DL, индивидуальная беседа).

Хотя большинство больных шизофреноформными расстройствами сегодня лечится преимущественно антипсихотическими препаратами, существует большая вероятность того, что препараты лития могут оказаться более патогенетическим и безопасным способом лечения как минимум для некоторых из этих больных.

Пропранолол

Пропранолол может иметь специфическое антиагрессивное действие при лечении больных с отставанием в развитии, с органическими расстройствами и для определенных категорий больных шизофренией с периодическим появлением тенденций к насилию. Терапевтические рекомендации по использованию высоких доз пропранолола при купировании состояний агрессивности основаны исключительно на клинических наблюдениях. Эти показания следует отличать от использования пропранолола в комбинации с антипсихотическими препаратами или в виде монотерапии в качестве специфического средства при лечении собственно шизофрении, тем более что не все исследования подтверждают эффективность использования высоких доз пропранолола (от 500 мг до 2 г) [76-83]. В некоторых из этих работ отмечается, что эффективность пропранолола при лечении шизофрении была не выше, чем плацебо [84].

Хотя в целом эффективность пропранолола при лечении шизофрении пока не доказана, существует определенная категория больных, которым его применение может оказаться полезным (по некоторым данным он может повышать уровень концентрации антипсихотических препаратов в крови и тем самым усиливать их действие).

Электросудорожная терапия

Антипсихотические препараты давно заменили инсулиношоковое лечение и электросудорожную терапию при лечении шизофрении. В нескольких исследованиях, однако, показано, что

по своей эффективности электросудорожная терапия не уступает антипсихотическим препаратам [85]. Некоторые практические врачи предпочитают назначать определенным категориям больных шизофренией одновременно антипсихотические препараты и электросудорожную терапию. В одном из контролируемых испытаний было продемонстрировано, что сочетанное назначение фенотиазиновых препаратов и электросудорожной терапии привело к более быстрому формированию ремиссии, чем в случае самостоятельного применения фенотиазиновых средств [86]. Широко известен положительный клинический опыт применения электросудорожной терапии при состояниях кататонического возбуждения или негативизма, а также при других тяжелых, угрожающих жизни больного психотических состояниях. В одном из недавно опубликованных сообщений отмечен на положительный эффект электросудорожной терапии в комбинации с клозапином у больных с недостаточной реакцией на проводимую стандартную терапию [87].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На рис. 5.5 показана тактика лечения острых психотических состояний с возможными альтернативными подходами в случае недостаточной терапевтической реакции или возникновения осложнений в виде кататонических расстройств, агрессивности или аффективных нарушений.

ЛИТЕРАТУРА

1. McCarthy RH, Terkelsen KG. Risperidone augmentation of clozapine. *Pharmacopsychiatry* 1995; 28: 61-63.
2. Dubin WR. Rapid tranquilization: antipsychotic or benzodiazepine. *J Clin Psychiatry* 1988; 49 (12): 5-11.
3. Casey DE. Tardive dyskinesia. In: Meltzer HY, ed. *Psychopharmacology, the third generation of progress*. New York: Raven Press, 1987: 1411-1419.
4. Fornum F. Biochemistry, anatomy, and pharmacology of GABA neurons. In: Meltzer HY, ed. *Psychopharmacology: the third generation of progress*. New York: Raven Press, 1987: 173-182.

5. Garbutt J, VanKammen DPO. The interactions between GABA and dopamine: implications for schizophrenia. *Schizophr Bull* 1983; 9(3): 336-353.
6. Lloyd KG, Murselli PL. Psychopharmacology of GABAergic drugs. In: Meltzer HY, ed. *Psychopharmacology: the third generation of progress*. New York: Raven Press, 1987:183-195.
7. Meldrum B. Pharmacology of GABA. *Clin Neu-ropharmacol* 1982; 5 (3): 293-316.
8. Mohler JJ, Evans SJ. γ -Aminobutyric acid (GABA), receptors and their association with benzodia-zepine recognition sites. In: Meltzer HY, ed. *Psychopharmacology: the third generation of progress*. New York: Raven Press 1987:265-272.
9. CsernanskyJG, Lombrozo L, Gulevich GD, Hoi—lister LE. Treatment of negative schizophrenic symptoms with alprazolam: a preliminary open-label study. *J Clin Psychopharmacol* 1984; 4 (6): 349-352.
10. Douyon R, Angrist B, Peselow E, Cooper T, Rot-rosen J. Neuroleptic augmentation with alprazolam: clinical effects and pharmacokinetic correlates, *Am J Psychiatry* 1989; 146 (2): 231-234.
11. Nestoros JN, Nair NPV, Pulman JR, Schwartz G, Bloom D. High doses of diazepam improve neu-roleptic-resistant chronic schizophrenic patients. *Psychopharmacology* 1983; 81:42-47.
12. Weizman A, Tyano S, Wijsenbeek H, Ben DM. High dose diazepam treatment and its effect on prolactin secretion in adolescent schizophrenic patients. *Psychopharmacology* 1984; 82:382-385.
13. Wolkowitz OM, Breier A, Doran A, et al. Alprazolam augmentation of the antipsychotic effects of fluphenazine in schizophrenic patients. *Arch Gen Psychiatry* 1988; 45:664-671.
14. Csernansky JG, Riney SJ, Lombrozo L, Overall JE, Hollister LE. Double-blind comparison of alprazolam, diazepam, and placebo for the treatment of negative schizophrenic symptoms. *Arch Gen Psychiatry* 1988; 45:655-659.
15. Holden JMC, Itil TM, Keskiner A, et al. Thiori—dazine and chlordiazepoxide, alone and combined, in the treatment of chronic schizophrenia. *Compr Psychiatry* 1968; 9 (6): 633-643.
16. Hanlon TE, Ota KY, Kurland AA. Comparative effects of fluphenazine, fluphenazine-chlor-diazepoxide and fluphenazine-imipramine. *Dis NerySyst* 1970; 31: 171-177.
17. Hanlon TE, Ota KY, Agallianos DD, et al. Combined drug treatment of newly hospitalized

- acutely ill psychiatric patients. *Dis Nerv Syst* 1969;30:104-116.
18. Kellner R, Wilson RM, Muldawer MD, Pathak D. Anxiety in schizophrenia: the responses to chlordiazepoxide in an intensive design study. *Arch Gen Psychiatry* 1975; 32: 1246-1254.
 19. Lingjaerde O. Effect of the benzodiazepine derivative estazolam in patients with auditory hallucinations: a multi-centre double-blind, cross-over study. *Acta Psychiatr Scand* 1982; 65:339-354.
 20. Ruskin P, Averburch I, Buchman RW, et al. Benzodiazepines in chronic schizophrenia. *Biol Psychiatry* 1979; 14 (3): 557-558.
 21. Arana GW, Ornstein ML, Kanter F, Friedman HL, Greenblatt DJ, Shader RL. The use of benzodiazepines for psychotic disorders. A literature review and preliminary clinical findings. *Psychopharmacol Bull* 1986; 22 (1): 77-87.
 22. Salam SA, Pillai A, Beresford TP. Lorazepam for psychogenic catatonia. *Am J Psychiatry* 1987; 144: 1082-1083.
 23. Salam SA, Kilzich N. Lorazepam in psychogenic catatonia: an update. *J Clin Psychiatry* 1988; 49 (Suppl): 16-21.
 24. Greenfeld D, Conrad C, Kincare P, Bowers MB Jr. Treatment of catatonia with low-dose lorazepam. *Am J Psychiatry* 1987; 144:1224-1225.
 25. Walter-Ryan WG. Treatment for catatonic symptoms with intramuscular lorazepam. *J Clin Psychopharmacol* 1985; 5: 123-124.
 26. Wetzel H, Heuser I, Benker O. Stupor and affective state: alleviation of psychomotor disturbances by lorazepam and recurrence of symptoms with RO 15-1788. *J Nerv Ment Dis* 1987; 175: 240-242.
 27. Martenyi F, Harangozo J, Laszlo M. Clonazepam for the treatment of catatonic schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1989; 146:1230.
 28. McEvoy JP, Lohr JB. Diazepam for catatonia. *Am J Psychiatry* 1984; 141: 284-285.
 29. Menza MA, Harris D. Benzodiazepines and catatonia: an overview. *Biol Psychiatry* 1989; 26: 842-846.
 30. Bodkin JA. Emerging uses for high-potency benzodiazepines in psychotic disorder. *J Clin Psychiatry* 1990; 5 (Suppl): 41-46.
 31. Saltana AS, Kilzieh N. Lorazepam treatment of psychogenic catatonia: an update. *J Clin Psychiatry* 1988; 49 (12): 16-21.
 32. Jimerson DC, Van Kammen DP, Post RM, Docherty JP, Bunney WE Jr. Diazepam in schi-

- zophrenia: a preliminary double-blind trial. *Am J Psychiatry* 1982; 139 (4): 489-491.
33. Cohen S, Khan A, Johnson S. Pharmacological management of manic psychosis in an unlocked setting. *J Clin Psychopharmacol* 1987; 7 (4): 261-264.
34. Hass S, Emrich HM, Beckmann H. Analgesic and euphoric effects of high dose diazepam in schizophrenia. *Neuropsychobiology* 1982; 8: 123-128.
35. Mondell JG. Further experience and observations with lorazepam in the management of behavioral agitation [Letter]. *J Clin Psychopharmacol* 1986; 6 (6): 385-387.
36. Salzman C. Use of benzodiazepines to control disruptive behavior in inpatients. *J Clin Psychiatry* 1988; 49 (Suppl 12): 13-15.
37. Pato CN, Wolkowitz OM, Rapaport M, Schulz SC, Pickar D. Benzodiazepine augmentation of neuroleptic treatment in patients with schizophrenia. *Psychopharmacol Bull* 1989; 25 (2): 263-266.
38. Casey JF, Hollister LE, Klett CJ, Lasky JJ, Caffey GM. Combined drug therapy of chronic schizophrenics. Controlled evaluation of placebo, dextro-amphetamine, imipramine, isocarboxazid, and trifluoperazine added to maintenance doses of chlorpromazine. *Am J Psychiatry* 1961; 117:997-1003.
39. Davis JM. The treatment of schizophrenia. *Curr Opin Psychiatry* 1990; 3: 29-34.
40. Weissman M. The psychological treatment of depression. Evidence for the efficacy of psychotherapy alone, in comparison with, and in combination with pharmacotherapy. *Arch Gen Psychiatry* 1979; 36: 1261-1269.
41. Goff DC, Brotman AW, Waites M, McCormick S. Trial of fluoxetine added to neuroleptics for treatment-resistant schizophrenic patients. *Am J Psychiatry* 1990; 147 (4): 492-494.
42. Goldman MB, Janeczek HM. Adjunctive fluoxetine improves global function in schizophrenia. *J Neuropsych Clin Neurosci* 1990; 2:429-431.
43. Bleich A, Brown S, Kann R, et al. The role of serotonin in schizophrenia. *Schizophr Bull* 1988; 14: 297-325.
44. Biederman J, Lerner Y, Belmaker RH. Combination of lithium carbonate and haloperidol in schizo-affective disorder. A controlled study. *Arch Gen Psychiatry* 1979; 36: 327-333.
45. Okuma T, Yamashita I, Takahashi R, et al. A double-blind study of adjunctive carbamazepine

- versus placebo on excited states of schizo-• phrenic and schizoaffective disorders. *Acta Psy-chiatr Scand* 1989; 80: 250-259.
46. Altamura AL, Mauri MC, Mantero M, et al. Clo-nazepam/haloperidol combination therapy in schizophrenia: a double-blind study. *Acta Psy-chiatr Scand* 1987; 76: 702-706.
 47. Smith ME. A clinical study of chlorpromazine and chlordiazepoxid e. *Conn Med* 1961; 25:153-157.
 48. Hankoff LD, Rudorfer L, Paley HM. A reference study of ataraxics: a two-week double blind outpatient evaluation. *J New Drugs* 1962; 2: 173-178.
 49. Azima H, Arthurs D, Silver A. The effects of chlordiazepoxide (Librium) in anxiety states. *Can Psychiatr Assoc J* 1962; 7:44-50.
 50. Merlis S, Turner WJ, Krumholz W. A double-blind comparison of diazepam, chlordiazepoxide and chlorpromazine in psychotic patients. *J Neuropsychiatry* 1962; 3 (Suppl): S133-S138.
 51. Rao AV. A controlled trial with "Valium" in some psychiatric disorders. *Indian J Psychiatry* 1964; 4: 188-192.
 52. Maculans GA. Comparison of diazepam, chlorprothixene and chlorpromazine in chronic schizophrenic patients. *Dis Nerv Sys* 1964; 25: 164-168.
 53. Stonehill E, Lee H, Ban TA. A comparative study with benzodiazepines in chronic psychotic patients. *Dis Nerv Sys* 1966; 27:411-413.
 54. Gundlach R, Engelhardt DM, Hankoff L, et al. A double-blind outpatient study of diazepam (Valium) and placebo. *Psychopharmacologia* 1966; 9: 81-92.
 55. Michaux MH, Kurland AA, Agallianos DD. Chlor-promazine-chlordiazepoxide and chlorpro-mazine-imipramine treatment of newly hospitalized, acutely ill psychiatric patients. *Curr Ther Res* 1966; 8 (Suppl): 117-152.
 56. Hekimian LJ, Friedhoff AJ. A controlled study of placebo, chlordiazepoxide and chlorpromazine with thirty male schizophrenic patients. *Dis Nerv Sys* 1967; 28: 675-678.
 57. Holden JMC, Itil TM, Keskiner A, et al. Thiori-dazine and chlordiazepoxide, alone and combined, in the treatment of chronic schizophrenia. *Compr Psychiatry* 1968; 9:633-634.
 58. Guz L, Moraea R, Sartoretto JN. The therapeutic effects of lorazepam in psychotic patients treated with haloperidol: a double-blind study. *Curr Ther Res* 1972; 14: 767-774.

59. Kellner R, Wilson RM, Muldawer MD, et al. Anxiety in schizophrenia: the responses to chlordiazepoxide in an intensive design study. *Arch Gen Psychiatry* 1975; 32:1246-1254.
60. Ruskin P, Averbukh I, Belmaker RH, et al. Ben-zodiazepines in chronic schizophrenia. *Biol Psychiatry* 1979; 14: 557-558.
61. Marneros A. Anxiolytische zusatzbehandlung bei den affektbetonten schizophrenien. *Therapiewoche* 1979; 29: 7533-7538.
62. Lingjaerde O, Engstrand E, Ellingsen P, et al. Antipsychotic effect of diazepam when given in addition to neuroleptics in chronic psychotic patients: a double blind clinical trial. *Curr Ther Res* 1979; 26: 505-514.
63. Lerner Y, Lwow E, Levitin A, et al. Acute high-dose parenteral haloperidol treatment of psychosis. *Am J Psychiatry* 1979; 136:1061-1064.
64. Nishikawa T, Tsuda A, Tanaka M, et al. Prophylactic effect of neuroleptics in symptom-free schizophrenics. *Psychopharmacology* 1982; 77: 301-304.
65. Nestoros JN, Suranyi-Cadotte BE, Specs RC, et al. Diazepam in high doses is effective in schizophrenia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 1982; 6: 513-516.
66. Karson CN, Weinberger DR, Bigelow L, et al. Clonazepam treatment of chronic schizophrenia: negative results in a double-blind, placebo-controlled trial. *Am J Psychiatry* 1982; 139:1627-1628.
67. Nestoros JN, Nair NPV, Pulman JR, et al. High doses of diazepam improve neuroleptic-resistant chronic schizophrenic patients. *Psychopharmacology* 1983; 81:42-47.
68. Csernansky JG, Riney SJ, Lombrozo L, et al. Double-blind comparison of alprazolam, diazepam and placebo in the treatment of negative schizophrenic symptoms. *Arch Gen Psychiatry* 1988; 45:655-659.
69. Wolkowitz OM, Breier A, Doran AR, et al. Alprazolam augmentation of the antipsychotic effects of fluphenazine in schizophrenic patients: preliminary results. *Arch Gen Psychiatry* 1988; 45: 664-671.
70. Wolkowitz OM, Pickar D. Benzodiazepines in the treatment of schizophrenia: a review and reappraisal. *Am J Psychiatry* 1991; 148:714-726.
71. Dixon L, Weiden PJ, Frances AJ, et al. Alprazolam intolerance in stable schizophrenic outpatients. *Psychopharmacol Bull* 1989; 25:213-214.

72. Bacher NM, Lewis HA, Field PB. Combined alprazolam and neuroleptic drug in treating schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1986; 143:1311-1312.
73. Sassim N, Grohmann R. Adverse drug reactions with clozapine and simultaneous application of benzodiazepines. *Pharmacopsychiatry* 1988; 21: 306-307.
74. Shopsin B, Kirn SS, Gershon S. A controlled study of lithium vs. chlorpromazine in acute schizophrenics. *BrJ Psychiatry* 1971; 119: 435-440.
75. Hirschowitz J, Casper R, Garver DL, Chang S. Lithium response in good prognosis schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1980; 137(8): 916-920.
76. Atsmon A, Blum I. Treatment of acute porphyria variegata with propranolol. *Lancet* 1970; 24: 196-197.
77. Atsmon A, Blum I. The discovery. In: Roberts E, Amacher P, eds. Propranolol and schizophrenia. New York: Alan Liss, 1978.
78. Atsmon A, Blum I, Steiner M, Latz A, Wijssen-beek H. Further studies with propranolol in psychotic patients. *Psychopharmacologia* 1972; 27: 249-254.
79. Atsmon A, Blum I, Wijssenbeek H, Maoz P, Steiner M, Zielgeirnan G. The short-term effects of adrenergic-blocking agents in a small group of psychotic patients. *Psychiatria Neurologia Neurochirurgia* 1971; 74: 251-258.
80. Yorkston NJ, Zaki SA, Havard CWH. Propranolol in the treatment of schizophrenia: an uncontrolled study with 55 adults. In: Roberts E, Amacher P, eds. Propranolol and schizophrenia. New York: Alan R. Liss, 1978.
81. Yorkston NJ, Zaki SA, Malik MKU, Morrison RC, Havard CWH. Propranolol in the control of schizophrenic symptoms. *Br Med J* 1974; 4: 633-635.
82. Yorkston NJ, Zaki SA, Themen J, Havard CWT. Propranolol to control schizophrenic symptoms. *Adv Clin Pharmacol* 1976; 12:91-104.
83. Yorkston NJ, Zaki SA, Themen J, Havard CWH. Safeguards in the treatment of schizophrenia with propranolol. *Postgrad Med J* 1976; 52 (Suppl 4): 175-180.
84. Davis JM, Janicak PG, Chang S, Klerman K. Recent advances in the pharmacologic treatment of the schizophrenic disorders. In: Grinspoon L, ed. *Psychiatry 1982 annual review*. Washington, DC: APPI, 1982.
85. Langsley DG, Enterline JD, Hickerson GX. A comparison of chlorpromazine and EST in treat-

ment of acute schizophrenic and manic reactions. Arch Neurol Psychiat. 1959; 81: 384-391.
Smith K, Surphlis WRP, Gynther MD, Shimku-nas AM. ECT and chlorpromazine compared in

the treatment of schizophrenia. J Nerv Ment Dis 1967; 144: 284-290.

87. Benaton R, Sirota P, Megged S. Neuroleptic-resistant schizophrenia treated with clozapine and ECT. Convuls Ther 1996; 12:117-121.

Значение психосоциальных видов терапии

Все специалисты в области охраны психического здоровья единодушны во мнении об уникальном значении антипсихотических лекарственных средств. Правда, и среди них звучат отдельные критические голоса, однако принадлежат они скорее всего людям с недостаточным практическим опытом общения с психически больными. К сожалению, такое мнение основывается на неверном представлении о шизофрении как о проблеме психологической, откуда логически следует, что лекарства в лучшем случае являются средством вспомогательным, в худшем — вредным. Были времена, когда некоторые профессионалы, поддерживаемые неверно ориентированными активистами в области психического здоровья, призывали к запрещению лекарственной терапии, считая, что единственно правильным лечением является психотерапия, которая адресуется к основным причинам возникновения психотического состояния. Такие утверждения более чем спорны, поскольку настоящие причины шизофрении и других психотических состояний неизвестны, но в любом случае природа этих состояний биологическая. Оговорив ведущую роль атипсихотических препаратов, можно отметить значение дополнительной психосоциотерапии, которая повышает приспособительные возможности как больных с хроническими психотическими состояниями, так и членов их семей. Врач независимо от собственных теоретических предпочтений всегда должен проводить психотерапевтические мероприятия как неотъемлемую часть терапии.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПСИХОТЕРАПИИ

Психотерапия в сравнении с лекарственной терапией

Эмпирические данные свидетельствуют, что долгосрочная психотерапия без лекарственных назначений не оказывает положительного действия на больных в стационарных условиях. В сравнительных исследованиях психотерапии и лекарственной терапии было продемонстрировано, что состояние больных, у которых применялся только первый способ лечения, было значительно хуже как в период его проведения, так и при катанестическом наблюдении [1, 2], более того, экспериментаторы отметили тенденцию к ухудшению. Психотерапевтическое вмешательство проводилось штатными сотрудниками стационара, а не специалистами, поэтому результаты работы не следует трактовать как отношение к методу психотерапии как таковому (табл. 5.24).

Лекарственная терапия в сравнении с комбинацией лекарственной терапии и психотерапии

В Центре психического здоровья штата Массачусетс в рамках сравнительного исследования квалифицированный специалист проводил психоанализ больным шизофренией на фоне лечения тиоридазином. Клиническое состояние

Таблица 5.24.

Оценка результатов лечения больных шизофренией с применением психотерапии и антипсихотических препаратов или без них*

	Без лекарств и без психотерапии	Без лекарств и с психотерапией	С применением лекарств и без психотерапии	С применением лекарств и психотерапии
Процент выписанных больных	59	64	95	96
Оценка сестринским персоналом по шкале МАСС	38	38	48	48
Оценка сестринским персоналом „здоровье-болезнь“ по шкале	26	23	29	30
Идиосинкратические признаки по оценке медицинского персонала**	37	29	66	74
Оценка выраженности симптомов психотерапевтом**	22	21	27	27
Аналитическая оценка инсайта	3,4	3,3	3,7	4,1

* Адаптировано по Davis JM, Janicak PG, Chang S, Klerman K. Recent advances in the pharmacologic treatment of schizophrenic disorders. In: Grinspoon L, ed. Psychiatry 1982. American Psychiatric Association Annual Review. Washington DC: APPI Press, 1982: 221.

** Более высокие значения соответствуют большему улучшению. Соответствующие цифровые значения получены опосредовано в результате независимой обработки результатов исходного тестирования.

больных ухудшалось при замене лекарства на плацебо. При этом прием нейролептического препарата не только не ухудшал реакцию больного на психоаналитическое воздействие, а скорее делал пациента более чутким и восприимчивым к деталям психотерапевтического процесса [3-5].

Во время другого исследования этого центра хронические больные шизофренией были распределены по принципу случайной выборки на 4 лечебные группы: а) лекарственная терапия в комплексе с интенсивными реабилитационными мероприятиями; б) интенсивные реабилитационные мероприятия без лекарственной терапии; в) лекарственная терапия в комплексе со стандартными, менее интенсивными реабилитационными мероприятиями; г) стандартные, менее интенсивные реабилитационные мероприятия без лекарственной терапии. Интенсивные реабилитационные мероприятия в исследовательском центре составил комплекс различных психотерапевтических приемов, социальной реабилитации, трудотерапии, психодрамы и методик, укрепляющих "общий психологический тонус". Менее интенсивными стандартными реабилитационными мероприятиями считался комплекс воздействий лечебной средой, которые осуществляются в

обычной государственной больнице. Уровень улучшения в группах с применением лекарственной терапии был существенно выше, чем в группах с применением только реабилитационных мероприятий без медикаментов. Далее, особой разницы в улучшении состояния больных в зависимости от интенсивности психотерапии в группах с комплексным терапевтическим подходом не наблюдалось (33% — группа "а", 23% - группа "в") (табл. 5.25). В группе "б" интенсивной реабилитационной терапии улучшение при катamnестическом наблюдении, даже после подключения спустя 6 месяцев медикаментозных назначений, не достигало того уровня, который был отмечен в группах с лекарственной терапией.

Исследования, проведенные в госпиталях для ветеранов войны, показали, что медикаментозное лечение в сочетании с групповой психотерапией или без нее как на ранних этапах болезни, так и у хронически больных шизофренией было значительно эффективнее, чем психотерапия в чистом виде [6,7]. В других работах этой исследовательской группы указывалось, что результаты медикаментозной терапии в комплексе с психотерапией в стационарных условиях были несколько лучше, чем лекарственной монотерапии [8-10].

Таблица 5.25.

Результаты применения четырех различных схем лечения хронических больных шизофренией*

Схема лечения и длительность наблюдения	Интенсивные реабилитационные мероприятия**	Стандартные, менее интенсивные реабилитационные мероприятия***
Улучшение после 6 месяцев наблюдения, % в группах с применением лекарственной терапии	33	23
Улучшение после 6 месяцев наблюдения, % в группах без применения лекарственной терапии	0	10
Улучшение после 36 месяцев наблюдения, % в группах с применением лекарственной терапии	35	19
Улучшение после 36 месяцев наблюдения, % в группах без применения лекарственной терапии в течении 6 месяцев, с дальнейшим переключением на лекарственную терапию	26	6

* Адаптировано по: Klein D, Davis JM. *Diagnosis and drug treatment of psychiatric disorders. In: Review of antipsychotic drug literature. Baltimore: Williams & Wilkins, 1969:92.*

** Больные, переведенные в Центр психического здоровья штата Массачусетс.

*** Больные, находившиеся на лечении в обычной государственной больнице.

В 2-летнем совместном сравнительном исследовании оценивалось влияние различных видов психотерапии на динамику острого психотического состояния больных шизофренией, которые принимали также антипсихотические препараты в стационарных условиях. Результаты в целом не зависели ни от вида психотерапии, ни от характера показателей, которые выбирался за критерии оценки.

В своих работах, John Rosen утверждал, что непосредственный анализ (модификация психоанализа), вызвал значительное улучшение состояния 37 больных шизофренией со сформировавшимся дефектом [11,12]. Он определял это улучшение в таких категориях, как адаптация вне стен больницы, психологическая интеграция с окружающей средой, эмоциональная стабильность и способность переносить социальные нагрузки так же, как человек, не имевший в прошлом психотических расстройств. Обоснованность утверждений автора теряла свой блеск после независимой оценки долгосрочных результатов в этой группе больных. Состояние около 40% больных не соответствовало критериям диагностики шизофрении (речь шла скорее о невротических и аффективных расстройствах). 75% больных из оставшихся в исследовании за десятилетний период поступали повторно в стационар от 2 до 5 раз.

Для многих исследований, сравнивающих результаты психотерапии в сочетании с меди-

каментозным лечением и без него, характерна методическая необоснованность выводов [13-15]. Во время таких исследований лечение в контрольных группах проводилось в совершенно отличной лечебной среде (например, в стационарах для психохроников), а оценка медикаментозных назначений была неадекватной.

То же самое можно сказать об аналогичных исследованиях эффективности психотерапии бихевиористского направления [16, 17]. Возможно, эти исследования важны с точки зрения определения преимуществ тех или иных поведенческих психотерапевтических методик в лечении больных шизофренией, но из них нельзя извлечь никакой полезной информации о сравнительной эффективности психотерапии и лекарственной терапии.

R.D. Laing сообщал об использовании *се-мейно ориентированной психотерапии* при лечении шизофрении, но при этом использовал более обширные критерии шизофрении, чем принятые в это время [18]. Отсюда заключение об эффективности этого лечебного подхода становится невозможным. В процессе четырех контролируемых рандомизированных исследований было показано, что кратковременное стационарное лечение по эффективности не отличается от продолжительного применения в больничных условиях методик социально-психологического воздействия [19-24]. Более частые обострения отмечались у боль-

ных, в семьях которых существовал высокий уровень эмоциональных проявлений (например, повышенная требовательность, критичность и завышенные ожидания) [25-28]. В связи с этим можно говорить о целесообразности применения семейной психотерапии в лечении больных шизофренией в тех ситуациях, где, возможно, основную роль играет осведомленность членов семьи больного о сути болезни и необходимости приема лекарств.

В табл. 5.26 приведены результаты семи исследований по оценке влияния психосоциальных способов терапии на частоту обострений у больных шизофренией [29-35]. Все больные получали назначения в виде антипсихотических препаратов, а исследуемой переменной было дополнительное назначение психотерапии и социотерапии. Таким образом, эти исследования оценивали наличие положительного эффекта назначаемых дополнительно к лекарствам реабилитационных мероприятий, ориентированных на членов семьи больного. В каждом исследовании приводилось число обострений, и обобщение данных показывает, что эти мероприятия позволили существенно повысить эффективность поддерживающей терапии. Результаты этих исследований также подчеркивают, насколько важно, чтобы врач проявлял вни-

мание и осторожность при переводе больного со стационарного лечения на амбулаторное с постепенной адаптацией к естественному окружению. Это одно из условий предотвращения обострений у больных шизофренией.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В результате нескольких исследований не было найдено доказательств самостоятельной эффективности психотерапии без применения лекарственных средств в условиях стационарного лечения больных шизофренией. Преимущества же комплексной лекарственной и психосоциальной терапии по сравнению с медикаментозной монотерапией в тех же условиях были незначительными и непостоянными. В целом психотерапевтическое вмешательство в большей степени соответствует лечению в амбулаторных условиях. Подобное лечение можно сравнить с тем, как лечебная физкультура способствует процессу заживлению перелома при переломе ноги после периода иммобилизации.

Практический врач должен рассудительно подходить к выбору соответствующего социо-и психотерапевтического воздействия для конкретных больных. Такой выбор должен быть, несомненно, практически действенным, а не

Таблица 5.26.

Сопоставление результатов лечения больных шизофренией антипсихотическими препаратами в сочетании или без комплекса социо-психотерапевтических воздействий*

Исследование	Время исследования	Число больных без обострений при медикаментозной монотерапии	Число больных, перенесших обострения при медикаментозной монотерапии	Число больных без обострений при комплексной медикаментозной и социо-психотерапии	Число больных, перенесших обострения при комплексной медикаментозной и социо-психотерапии
Hogarty et al.	2 года	73	22	80	15
Goldstein	6 недель	42	8	44	2
Hogarty et al.	2 года	25	27	30	23
Falloone	9 месяцев	9	9	16	2
Tarrier et al.	9 месяцев	8	8	29	3
Leffert et al.	2 года	3	9	6	6
Hogarty et al. (1991)	2 года	11	10	39	15
Итого		171	93	244	66
%		65%	35%	79%	21%

$p=0,00005$.

* Адаптировано по: Davis JM, Andriukaitis S. The natural course of schizophrenia and effective maintenance drug treatment. *J Clin Psychopharmacol* 1986; 6: 2s-10s.

основываться на каких-то особых теоретических положениях. И, наконец, некоторые сложные, дорогостоящие и длительные психотерапевтические мероприятия часто не имеют никаких преимуществ перед более экономичными моделями.

ЛИТЕРАТУРА

1. May PRA, Tuma AH, Dixon WJ. Schizophrenia -a follow-up study of results of treatment. I. Design and other problems. Arch Gen Psychiatry 1976; 33: 474-478.
2. May PRA, Tuma AH, Yale C, Potepan P, Dixon WJ. Schizophrenia — a follow-up study of results of treatment. II. Hospital stay over two to five years. Arch Gen Psychiatry 1976; 33:481-486.
3. Grinspoon L, Ewalt JR, Shader RI. Schizophrenia: pharmacotherapy and psychotherapy. Baltimore: Williams & Wilkins, 1968: 67-74.
4. Grinspoon L, Ewalt JR, Shader RI. Schizophrenia: pharmacotherapy and psychotherapy. Baltimore: Williams & Wilkins, 1972.
5. Messier J, Finnerty R, Botvin C, Grinspoon L. A follow-up study of intensively treated chronic schizophrenic patients. Am J Psychiatry 1969; 125: 1123-1127.
6. Gorham DR, Pokorny AD. Effects of a phenothiazine and/or group psychotherapy with schizophrenics. Dis Nerv Sys 1964; 25: 77-86.
7. Honigfeld G, Rosenbaum MP, Blumenthal IJ, Lambert HL, Roberts AJ. Behavioral improvement in the older schizophrenic patient: drug and social therapies. J Am Geriatr Soc 1965; 8: 57-72.
8. Dvangelakis MG. Deinstitutionalization of patients. Dis Nerv Sys 1961; 22: 26-32.
9. Rogers CR, Gendlin EG, Kiesler DJ, Traux CB, eds. The therapeutic relationship and its impact: a study of psychotherapy with schizophrenics. Madison: University of Wisconsin Press, 1967.
10. Gunderson JG, Frank AF, Katz HM, Vannicelli ML, Frosch JP, Knapp PH. Effects of psychotherapy in schizophrenia: II. Comparative outcome of two forms of treatment. Schizophr Bull 1984; 10: 564-598.
11. Rosen JN. The treatment of schizophrenic psychoses by direct analytic therapy. Psychiatr Q 1947; 21:117-119.
12. Rosen JN. Direct analysis: selected papers. New-York: Grune & Stratton, 1953.
13. Karon B, O'Grady P. Intellectual test changes in schizophrenic patients in the first six months of

- treatment. *Psychother Theory Res Pract* 1969; 6: 88-96.
14. Karon BP, Vandenbos GR. Experience, medication and the effectiveness of psychotherapy with schizophrenics. *Br J Psychiatry* 1970; 116:427-428.
 15. Karon BP, Vandenbos GR. The consequences of psychotherapy to schizophrenic patients. *Psychother Theory Res Pract* 1972; 9; 111-119.
 16. Paul GL, Lentz RJ. *Psychosocial treatment of chronic mental patients: milieu vs. social learning programs*. Cambridge: Harvard University Press, 1977.
 17. Paul GL, Tobias LL, Holly BL. Maintenance psychotropic drugs in the presence of active treatment programs: a "triple-blind" withdrawal study with long-term mental patients. *Arch Gen Psychiatry* 1972; 27:106-115.
 18. Esterson A, Cooper DG, Laing RD. Results of family-oriented therapy with hospitalized schizophrenics. *Br Med J* 1965; 2:1462-1465.
 19. Knight A, Hirsch S, Platt SD. Clinical change as a function of brief admission to a hospital in a controlled study using the present state examination. *Br J Psychiatry* 1980; 137: 170-180.
 20. Herz MI, Endicott J, Spitzer RL, Mesnikoff A. Day vs. inpatient hospitalization: a controlled study. *Am J Psychiatry* 1971; 127:1371-1382.
 21. Herz MI, Endicott J, Spitzer RL. Brief hospitalization: a two year follow-up. *Am J Psychiatry* 1977; 134: 502-507.
 22. Glick ID, Hargreaves WA, Druess J, Showstack JA. Short vs. long hospitalization: a prospective controlled study. IV. One-year follow-up results for schizophrenic patients. *Am J Psychiatry* 1976; 133:509-514.
 23. Glick ID, Hargreaves WA, Raskin M, Kutner J. Short vs. long hospitalization: a prospective controlled study. I. The preliminary results of a one year follow-up of schizophrenics. *Arch Gen Psychiatry* 1974; 30: 363-369.
 24. Caffey EM, Jones RB, Diamond LS, Burton E, Bowen WT. Brief hospital treatment of schizophrenia: early results of a multiple hospital study. *Hosp Comm Psychiatry* 1968; 19: 282-287.
 25. Brown GW, Birley JLT, Wing JK. Influence of family life on the course of schizophrenic disorders: a replication. *Br J Psychiatry* 1972; 121: 241-258.
 26. Leff JP, Wing JK. Trial of maintenance therapy in schizophrenics. *Br Med J* 1971; 2: 599-604.
 27. Vaughn CE, Leff JP. The influence of family and social factors on the course of psychiatric illness.

- A comparison of schizophrenic and depressed neurotic patients. *Br J Psychiatry* 1976; 129: 125-137.
28. Vaughn CE, Snyder KS, Jones S, Freeman WB, Falloon IRH. Family factors in schizophrenic relapse. Replication in California of British research on expressed emotion. *Arch Gen Psychiatry* 1984; 41: 1169-1177.
 29. Falloon IRH, Boyd JL, McGill CW, Razani J, Moss HB, Gilderman AM. Family management in the prevention of exacerbations of schizophrenia. A controlled study. *N Engl J Med* 1982; 306: 1437-1440.
 30. Goldstein MJ, Rodnick EH, Evans JR, May PRA, Steinberg MR. Drug and family therapy in the aftercare of acute schizophrenics. *Arch Gen Psychiatry* 1978; 35: 1169-1177.
 31. Hogarty GE, Goldberg SC, Schooler NR, Ulrich RE Collaborative Study Group. Drug and sociotherapy in the aftercare of schizophrenic patients. II. Two-year relapse rates. *Arch Gen Psychiatry* 1974; 31: 603-608.
 32. Hogarty GE, Schooler NR, Ulrich R, Mussare F, Ferro P, Herron E. Fluphenazine and social therapy in the aftercare of schizophrenic patients. Relapse analyses of a two-year controlled study of fluphenazine decanoate and fluphenazine hydrochloride. *Arch Gen Psychiatry* 1979; 36: 1283-1294.
 33. Hogarty GE, Anderson CM, Reiss DJ, et al. Family psychoeducation, social skills training, and maintenance chemotherapy in the aftercare treatment of schizophrenia. II. Two-year effects of a controlled study on relapse and adjustment. *Arch Gen Psychiatry* 1991; 48: 340-347.
 34. Leff J, Berkowitz R, Shavit N, Strachan A, Glass I, Vaughn C. A trial of family therapy versus a relatives' group for schizophrenia. Two-year follow-up. *Br J Psychiatry* 1990; 157: 571-577.
 35. Tarrier N, Barrowclough C, Vaughn C, et al. The community management of schizophrenia. A controlled trial of a behavioural intervention with families to reduce relapse. *Br J Psychiatry* 1988; 153: 532-542.

Побочные эффекты

Длинный список побочных эффектов может подразумевать, что многие больные могут в значительной мере страдать от большинства из них. На самом деле, большинство больных переносит побочное действие антипсихотиков в незначительной степени, в виде преходящей сухости во рту или легкого тремора. К счастью, эти явления редко бывают тяжелыми и необратимыми. Обычно осложнения терапии антипсихотическими препаратами не превосходят по тяжести осложнений при других видах лекарственной терапии.

Острые экстрапирамидные побочные симптомы

Острую побочную экстрапирамидную симптоматику (ЗПС) можно подразделить на три категории:

- Паркинсонический синдром.
- Острая дистония.
- Акатизия.

Более высокая частота ЭПС связана с применением высокопотенцированных препаратов, таких как галоперидол или флуфеназин.

Паркинсонический синдром характеризуется такими явлениями, как маскообразное лицо, тремор в состоянии покоя, мышечная ригидность, шаркающая походка и двигательная заторможенность. Более мягкая форма может проявляться как притупление эмоций (внешне напоминающее апатию с отсутствием естественности проявления эмоций) и относительным снижением социального функционирования. Эти явления могут быть ошибочно приняты за признаки шизофренического дефицитарного синдрома или постпсихотической депрессии — (необщительность, апатия и интеллектуальное снижение). Описываемая симптоматика идентична идиопатическому паркинсонизму и под-

дается воздействию антипаркинсонических средств (например, бензтропина). Мышечная ригидность и акинезия купируются с помощью амантадина. Иногда применение нейролептиков может вызывать состояние, аналогичное акинетическому мутизму, напоминающее кататонию, которое также купируется амантадином.

Дистонию составляют такие явления, как кривошея, запрокидывание головы, спазм глазодвигательных мышц и опистотонус.

Акатизией называется состояние двигательного беспокойства, проявляющееся насильственным желанием все время находиться в движении и/или невозможностью спокойно находиться в сидячем положении. Это может ошибочно приниматься за явления психотической ажитации, которая является первичным двигательным расстройством и не поддается волевому контролю больного. Однако в отличие от психотической ажитации больной при акатизии испытывает субъективно неприятные ощущения, которые усиливаются при увеличении дозы антипсихотического препарата и уменьшаются при назначении β -блокаторов или бензодиазепинов.

Паркинсонический синдром и акатизия часто возникают на ранних этапах лечения и являются достаточно устойчивыми. Они также могут появляться после длительного периода лечения и сочетаться с явлениями поздней дискинезии. Частота возникновения ЭПС не зависит от пола и возраста, хотя больные пожилого возраста чаще страдают от поздней дискинезии. Однако существуют половые различия в особенностях проявления ЭПС (например, острая дистония или акатизия и др.).

Хотя эти осложнения имеют довольно характерную симптоматику, на практике они часто не диагностируются. Это происходит в следующих случаях:

- Дистония может быть принята за проявления причудливой манерности больных.
- Акатизия может быть принята за проявления ажитации.
- Паркинсоническая акинезия может быть принята за проявления негативной симптоматики — апатии или затнувшейся постпсихотической депрессии.

Лечение в остром состоянии

Точный своевременный диагноз особенно важен в этой ситуации, так как ошибочная оценка симптоматики как обострения психоза влечет за собой увеличение дозировки антипсихотического препарата, тогда как необходимо, наоборот, уменьшать дозировки или назначать антипаркинсонические средства. В таких случаях пробное парентеральное назначение препаратов типа проциклидина, бензтропина или дифенингидрамина может в течение нескольких минут купировать проявления дистонии и тем самым помогает более точно определить диагноз.

ЭПС часто ассоциируется с трудной клинической ситуацией, поскольку действия могут быть достаточно различными — назначение антипаркинсонических препаратов, уменьшение дозировки антипсихотического препарата, переключение на другой препарат или комбинацию этих методов. Решение должно диктоваться характером динамики состояния больного. При уменьшении выраженности психотической симптоматики и стабильном состоянии больного можно уменьшать дозировки основного препарата, при выраженной психотической симптоматике необходимо использовать дополнительное назначение антипаркинсонического препарата или переключение на другой антипсихотический препарат (последнее также предпочтительно в случае, если ЭПС ограничивает возможности наращивания дозировки первоначального препарата).

Острая дистония обычно появляется в первые дни или недели после начала лечения и может возникать даже после однократной минимальной дозировки нейролептика. Хотя эти состояния могут исчезать так же внезапно, как и появляются, их лечение должно быть интенсивным в силу того, что они психологически особенно неприятны для больного. Иногда дистония может проявляться в виде ларингоспазма. В некоторых случаях дистонические проявления устойчивы к стандартным назначениям и могут купироваться парентеральным назначением диазепама, кофеина бензоата или барбитуратов.

Акатизия хорошо купируется назначением пропранолола, бензодиазепинов, амантадина,

антихолинергических препаратов или переклещением на другой антипсихотический препарат. Тот факт, что β -блокаторы эффективны при лечении акатизии, свидетельствует в пользу теории адренергического механизма возникновения осложнения. Эффективность пропранолола подтверждена результатами нескольких исследований с использованием двойного слепого метода [1-4]. Эти данные позволяют предположить более сложную этиологию акатизии, чем просто один из вариантов ЭПС. Назначение бензодиазепинов (клоназепам, диазепам или лоразепам) могут также уменьшать выраженность симптоматики [3,5-10]. Эти средства назначаются в тех случаях, когда существуют противопоказания для использования пропранолола [11].

Профилактическое лечение

Вопрос об обязательности *профилактического назначения антипаркинсонических средств* всем больным, принимающим нейролептики, является спорным. Против него имеются следующие аргументы:

- У многих больных ЭПС никогда не возникает.
- Упомянутое *профилактическое лечение в свою очередь может вызывать осложнения* в виде сухости во рту, расстройства зрения, помрачения сознания, задержки мочеиспускания и иногда непроходимости кишечника.
- Длительное применение этих препаратов может вызвать *кариес зубов и дивертикулез*.
- У больных может проявляться токсическое воздействие этих препаратов на психическое состояние, что в тяжелых случаях ведет к дезориентировке, расстройству кратковременной памяти и галлюцинаторным расстройствам.
- Увеличение стоимости лечения.
- Антихолинергические средства могут вызывать чувство эйфории, что часто ведет к злоупотреблению этими препаратами.

Вместе с тем приведем следующие аргументы в его пользу:

- ЭПС часто причиняет сильные страдания больному, особенно в амбулаторных условиях.
- Диагностика ЭПС достаточно сложна и часто эта симптоматика (в легких случаях) ошибоч-

но принимается за психотические проявления.

- Дополнительное назначение антипаркинсонических препаратов редко вызывает серьезные осложнения.

Исследования, в процессе которых наблюдались больные после прекращения антипаркинсонического лечения, продемонстрировали, что не у всех больных (10-70%) в этот период развивается ЭПС. Это указывает на возможную долгосрочную профилактическую эффективность антипаркинсонических препаратов.

Исследование в Spring Grove, при котором больным по принципу случайной выборки на фоне профилактического лечения перфеназином назначались антипаркинсонические препараты или плацебо, показали, что в первом случае ЭПС возникла у 10% больных, а во втором — у 27% при одинаковой динамике улучшения основной клинической симптоматики [12].

Comaty и др. провели двойное слепое исследование с плацебо контролем, при котором после купирования острой ЭПС больным основной группы назначался в качестве поддерживающей терапии бензтропин в малых дозах (2 мг/сут) [13]. Частота повторного возникновения ЭПС в основной и контрольных группах в последующие 8 дней была одинаковой.

В своей классической работе Chien и др. рандомизированно распределили больных хронической шизофренией на три терапевтические группы: в первой принимали флуфеназина энантат плюс ежедневно антипаркинсонические средства; во втором принимали антипаркинсонический препарат в течение 5 дней (5 мг/сут) после каждой инъекции флуфеназина энантата и в третьей принимали флуфеназина энантата без профилактического антипаркинсонического лечения [14]. В первой и во второй группах больных частота возникновения ЭПС составила 8-20%, а в третьей - 54%.

В одной работе, основанной на оценке историй болезни, указывается, что профилактическое назначение антипаркинсонических средств в значительной степени предотвращает* возникновение ЭПС [15].

После трех месяцев профилактического антипаркинсонического лечения необходимо

проводить постепенную отмену этих назначений. При повторном возникновении ЭПС возобновление антипаркинсонических назначений также должно периодически сопровождаться попытками снижения дозировок. Опять же одним из вариантов профилактического лечения ЭПС является переключение на другой антипсихотический препарат. Наименьшую частоту возникновения ЭПС обеспечивает назначение оланзапина, сертиндола, клозапина и низких дозировок рисперидона, а наиболее часто ЭПС возникает при лечении галоперидолом, тиапиксеном, перфеназином, трифлуоперазином и флуфеназином. Тиоридазин, хлорпромазин, хлорпротиксен и ацетофеназин занимают с этим смысле промежуточное положение.

Поздние (тардивные) экстрапирамидные побочные симптомы

Поздняя (тардивная) дискинезия представляет собой следующие патологические насильственные движения, обычно ассоциирующиеся с длительной (не менее двух лет) нейролептической терапией [16]:

- Комплекс насильственных движений челюстно-лицевой мускулатуры.
- Движения *губами* по типу чмоканья, сосания (напоминает хоботковый рефлекс).
- Хореоатетонидные движения *языка*.
- Жевательные движения *челюстей*.
- Хореоподобные и атетонидные движения *конечностей и частей тела*.
- Любая комбинация этих симптомов.

У некоторых больных поздняя дискинезия может проявляться в течение первого года интенсивной нейролептической терапии. В работе Капе показано, что у больных молодого возраста (в среднем 29 лет) частота возникновения поздней дискинезии составила 4% ежегодно в течение первых 5 лет [17]. Этот процент несколько выше у больных пожилого возраста. При длительном наблюдении выясняется, что число больных с явлениями поздней дискинезии становится постоянным, по всей видимости, за счет того, что возникновение новых слу-

чаев осложнения уравнивается числом больных со спонтанным выздоровлением. Чаще всего появление поздней дискинезии связано с уменьшением дозировки или отменой нейролептического препарата. Симптомы осложнения исчезают во время сна, а их интенсивность колеблется в период бодрствования больного. У некоторых больных эти проявления усиливаются в состоянии волнения и в психотравмирующих ситуациях.

В большинстве случаев эта симптоматика не прогрессирует и проявляется достаточно умеренно, но у некоторых больных она может быть столь выражена, что ведет к инвалидизации больного. В настоящее время не существует надежных предикторов вероятности возникновения поздней дискинезии, но при этом в некоторых работах указывается, что назначение атипичных антипсихотических препаратов (клозапин, рисперидон) может вызвать антидискинетический эффект у отдельных больных [17]. Совершенно очевидно, что оценка всех "за" и "против" должна являться важной частью планирования профилактического нейролептического лечения.

Другие поздние синдромы

От поздней дискинезии следует отличать позднее (но в целом возникающие несколько раньше проявления различной экстрапирамидной симптоматики — дистонии, акатизии и др. Распространенность поздней дистонии составляет 1,5%. Она достаточно устойчива даже после отмены нейролептиков и, видимо, имеет иное происхождение, чем поздняя дискинезия, так как последняя ухудшается при назначении антихолинергических препаратов, эффективных при дистонии. Лечение поздней дистонии включает отмену (по возможности) нейролептика, назначение антихолинергических средств и препаратов, вызывающих истощение дофаминовой системы, таких как резерпин или тетрабенезин.

Факторы риска

Ведущим фактором риска как в плане частоты возникновения, так и в плане тяжести и длительности поздней дискинезии, явля-

ется возраст. Наибольшему риску подвергаются женщины пожилого возраста, а также пожилые больные, страдающие аффективными расстройствами. В последнем случае при диагностических сомнениях предпочтительно использовать для профилактического лечения стабилизаторы настроения, а не нейролептики.

Различные аспекты терапии

Для больных с повышенной чувствительностью к лекарственной терапии наиболее важным аспектом профилактического лечения является подбор минимально эффективной дозировки антипсихотического препарата. Применение антипаркинсонических средств может усиливать проявления поздней дискинезии, а назначение резерпиноподобных препаратов или средств, повышающих содержание ацетилхолина в головном мозге (физостигмин, холин, лецитин), уменьшает их выраженность [18]. Трактовка результатов подобного лечения осложнений неоднозначна. Во многих случаях после отмены нейролептиков происходит спонтанное исчезновение симптомов поздней дискинезии. С другой стороны, у некоторых категорий больных частота спонтанного развития признаков поздней дискинезии достигает 50% [19]. В то же время еще за столетие до появления нейролептиков Крепелин описал явления поздней дискинезии у больных шизофренией.

Атипичные антипсихотические препараты, острый экстрапирамидный синдром и поздняя дискинезия

Клозапин

Считается, что блокада дофаминовых рецепторов, вызванная применением нейролептиков, приводит к "денервации" и повышенной чувствительности с последующим увеличением количества рецепторов. Как уже отмечалось, клозапин не вызывает появления экстрапирамидной симптоматики. Отмечаемое в некоторых исследованиях наличие незначительной ЭПС у больных на фоне лечения клозапином скорее является следствием ошибочной диагностики, при которой некото-

рые психотические проявления принимаются за симптомы акатизии или ригидности. Если бы клозапин вызывал появление ЭПС, то в равной степени были бы свидетельства появления дистонии. В отдаленной перспективе существует возможность появления таких осложнений при применении клозапина, однако, значительно меньшая, чем при применении нейролептиков. Для выяснения этого вопроса требуется проведение контролируемого (плацебо—клозапин) исследования с достаточной статистической значимостью (около 5 лет наблюдения и несколько тысяч больных в выборке).

В процессе нескольких исследований наблюдали за небольшим числом больных, которые были переведены на назначения клозапина на срок от трех недель до шести месяцев [20-23]. Состояние больных в плане интенсивности побочной симптоматики улучшалось, однако окончательного вывода по материалам этих исследований сделать нельзя. **Теоретически можно предположить, что если клозапин не вызывает ЭПС, то он, следовательно, не должен вызывать поздней дискинезии.** Другие атипичные антипсихотические препараты существуют на рынке недостаточно долго для того, чтобы можно было говорить об их способности вызывать позднюю дискинезию. Таким образом, можно согласиться с Casey, который недавно написал: "...Возможно, соединения, ассоциирующиеся с низким уровнем ЭПС, так же редко вызывают позднюю дискинезию, но для подтверждения этого требуются обширные проспективные исследования" [24]. Действие клозапина положительно сказывается на проявлениях как дистонии, так и поздней дискинезии, хотя для большинства нейролептиков справедливо другое — положительное действие на дистонию связано с повышением частоты появления поздней дискинезии [20, 25-27]. Поэтому практический врач должен проявлять осторожность, выявляя поздние осложнения при лечении любым антипсихотическим препаратом. Осложнения нейролептической терапии могут быть купированы большими дозами клозапина. Антипсихотический эффект клозапина достигается при дозировках, намного более низких, чем те, которые теоретически можно